

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2003－40773
(P 2 0 0 3 － 4 0 7 7 3 A)
(43) 公開日 平成15年 2 月13日 (2003. 2. 13)

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード [*] (参考)
A61K 31/40		A61K 31/40	4C053
31/437		31/437	4C054
31/439		31/439	4C063
31/445		31/445	4C065
31/4523		31/4523	4C069
審査請求 未請求 請求項の数27 O L (全152頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2002－131052 (P 2002－131052)
(22) 出願日 平成14年 5 月 7 日 (2002. 5. 7)
(31) 優先権主張番号 特願2001－136159 (P2001－136159)
(32) 優先日 平成13年 5 月 7 日 (2001. 5. 7)
(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000001856
三共株式会社
東京都中央区日本橋本町 3 丁目 5 番 1 号
(72) 発明者 岡田 純一
東京都品川区広町 1 丁目 2 番58号 三共株
式会社内
(72) 発明者 井上 和博
東京都品川区広町 1 丁目 2 番58号 三共株
式会社内
(74) 代理人 100081400
弁理士 大野 彰夫 (外 4 名)

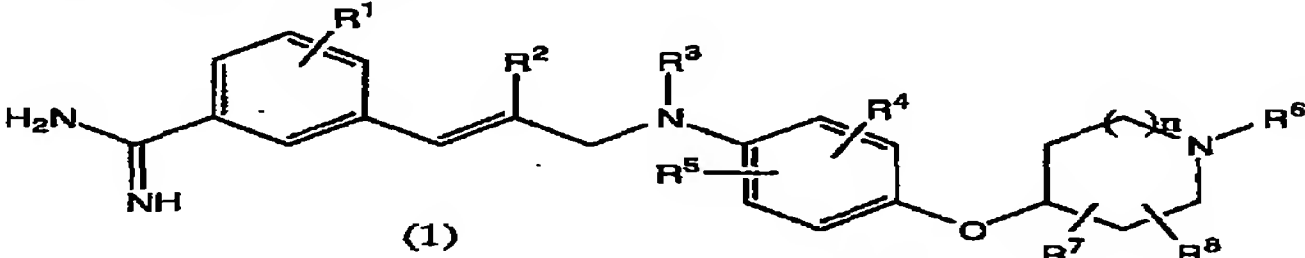
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イオントフォレーシス用組成物

(57) 【要約】

【課題】 血栓又は塞栓の治療又は予防剤として有用な、
血液凝固第 X 因子阻害剤の経皮吸収製剤を提供するこ

と。
【解決手段】 一般式 (1)
【化 1 】

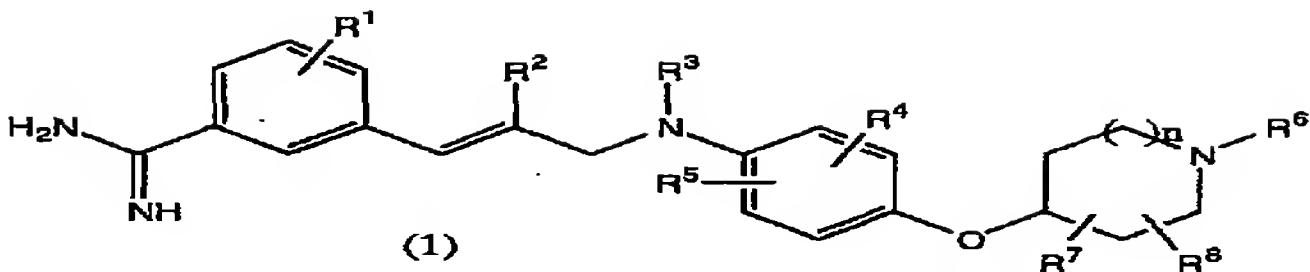


[R¹ : H、ハロゲン、アルキル、OH ; R² : H、ハロゲン、アルキル ; R³ : H、置換可アルキル、置換可アシル、置換可アルキルスルフォニル ; R⁴、R⁵ : H、ハロゲン、置換可アルキル、アルコキシ、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、置換可カルバモイル基 ; R⁶ :

H、置換可アルキル、置換可アシル、カルバモイル、アルキルスルフォニル、アリール等 ; R⁷、R⁸ : H、アルキル等 ; n : 0、1、2] を有するベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、イオントフォレーシス用組成物。

【特許請求の範囲】
【請求項 1】 一般式

【化 1】



〔式中、
R¹ は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基又は水酸基を示し、
R² は、水素原子、ハロゲン原子又は炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基を示し、
R³ は、水素原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 1 乃至 6 個の水酸基置換アルキル基、炭素数 2 乃至 7 個のカルボキシアルキル基、炭素数 3 乃至 1 3 個のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数 7 乃至 1 6 個のアラルキル基、炭素数 2 乃至 7 個の脂肪族アシル基、炭素数 2 乃至 7 個の水酸基置換脂肪族アシル基、炭素数 1 乃至 6 個のアルキルスルホニル基、炭素数 3 乃至 1 3 個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、炭素数 2 乃至 7 個のカルボキシアルキルスルホニル基又は炭素数 3 乃至 8 個のカルボキシアルキルカルボニル基を示し、
R⁴ 及び R⁵ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 1 乃至 6 個のハロゲン置換アルキル基、炭素数 1 乃至 6 個のアルコキシ基、カルボキシル基、炭素数 2 乃至 7 個のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数 2 乃至 7 個のモノアルキルカルバモイル基又は炭素数 3 乃至 1 3 個のジアルキルカルバモイル基を示し、
R⁶ は、水素原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 3 乃至 8 個の環状アルキル基、炭素数 7 乃至 1 6 個のアラルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 2 乃至 7 個のカルボキシアルキル基、炭素数 3 乃至 1 3 個のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数 2 乃至 7 個の脂肪族アシル基、炭素数 7 乃至 1 1 個の芳香族アシル基、カルバモイル基、炭素数 1 乃至 6 個のアルキルスルホニル基、炭素数 6 乃至 1 0 個のアリール基、ヘテロ環、ホルムイミドイル基、炭素数 2 乃至 7 個の 1 -イミノアルキル基、炭素数 2 乃至 7 個の N-アルキルホルムイミドイル基又は炭素数 7 乃至 1 1 個のイミノアリールメチル基を示し、
R⁷ 及び R⁸ は、水素原子又は炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基を示し、
あるいは、R⁶ と R⁷ が一緒になって、又は、R⁷ と R⁸ が一緒になって、炭素数 2 乃至 5 個のアルキレン基を示し、
n は、0、1 又は 2 を示す。〕 で表されるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、イオントフォレーシス用組成物。
【請求項 2】 R¹ が、水素原子又は水酸基であるベンズア

ミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求項 1 に記載のイオントフォレーシス用組成物。
【請求項 3】 R¹ が、水素原子であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求項 1 に記載のイオントフォレーシス用組成物。
【請求項 4】 R² が、水素原子、臭素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基又はエチル基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求項 1 乃至 3 より選択される一の請求項に記載のイオントフォレーシス用組成物。
【請求項 5】 R² が、水素原子、弗素原子又はメチル基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求項 1 乃至 3 より選択される一の請求項に記載のイオントフォレーシス用組成物。
【請求項 6】 R² が、水素原子であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求項 1 乃至 3 より選択される一の請求項に記載のイオントフォレーシス用組成物。
【請求項 7】 R² が、弗素原子又はメチル基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求項 1 乃至 3 より選択される一の請求項に記載のイオントフォレーシス用組成物。
【請求項 8】 R² が、弗素原子であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求項 1 乃至 3 より選択される一の請求項に記載のイオントフォレーシス用組成物。
【請求項 9】 R³ が、炭素数 3 乃至 1 3 個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基又は炭素数 2 乃至 7 個のカルボキシアルキルスルホニル基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求項 1 乃至 8 より選択される一の請求項に記載のイオントフォレーシス用組成物。
【請求項 1 0】 R³ が、エトキシカルボニルメタンスルホニル基又はカルボキシメタンスルホニル基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求項 1 乃至 8 より選択される一の請求項に記載のイオントフォレーシス用組成物。
【請求項 1 1】 R⁴ 及び R⁵ が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 1 乃至 6 個のハロゲン置換アルキル基又はカルバモイル基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求項 1 乃至 1 0 より選択される

一の請求項に記載のイオントフォレーシス用組成物。

【請求項 1 2】R⁴ 及び R⁵ が、同一又は異なって、水素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基又はカルバモイル基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求項 1 乃至 1 0 より選択される一の請求項に記載のイオントフォレーシス用組成物。

【請求項 1 3】R⁴ が、水素原子であり、R⁵ が、水素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基又はカルバモイル基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求項 1 乃至 1 0 より選択される一の請求項に記載のイオントフォレーシス用組成物。

【請求項 1 4】R⁴ が、水素原子であり、R⁵ が、水素原子又はカルバモイル基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求項 1 乃至 1 0 より選択される一の請求項に記載のイオントフォレーシス用組成物。

【請求項 1 5】R⁶ が、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 3 乃至 8 個の環状アルキル基、炭素数 7 乃至 1 6 個のアラルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 6 乃至 1 0 個のアリアル基、ヘテロ環、ホルムイミドイル基、炭素数 2 乃至 7 個の 1 - イミノアルキル基、炭素数 7 乃至 1 1 個のイミノアリアルメチル基又は炭素数 2 乃至 7 個の N - アルキルホルムイミドイル基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求項 1 乃至 1 4 より選択される一の請求項に記載のイオントフォレーシス用組成物。

【請求項 1 6】R⁶ が、メチル、エチル又はイソプロピル基、シクロペンチル基、ベンジル又はフェネチル基、2 - ピリジルメチル、3 - ピリジルメチル、4 - ピリジルメチル、2 - (2 - ピリジル) エチル、2 - (3 - ピリジル) エチル又は 2 - (4 - ピリジル) エチル基、フェニル基、4, 5 - ジヒドロ - 3 H - ピロール - 2 - イル、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル、4, 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル、5, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4] チアジン - 3 - イル又は 4 - ピリジル基、ホルムイミドイル基、アセトイミドイル基、1 - イミノプロピル基、イミノフェニルメチル基又は N - エチルホルムイミドイル基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求項 1 乃至 1 4 より選択される一の請求項に記載のイオントフォレーシス用組成物。

【請求項 1 7】R⁶ が、4, 5 - ジヒドロ - 3 H - ピロール - 2 - イル又はアセトイミドイル基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求項 1 乃至 1 4 より選択される一の請求項に記載のイオントフォレーシス用組成物。

【請求項 1 8】R⁶ が、アセトイミドイル基であるベンズ

アミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求項 1 乃至 1 4 より選択される一の請求項に記載のイオントフォレーシス用組成物。

【請求項 1 9】R⁷ 及び R⁸ が、同一又は異なって、水素原子又は炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求項 1 乃至 1 8 より選択される一の請求項に記載のイオントフォレーシス用組成物。

【請求項 2 0】R⁷ 及び R⁸ が、同一又は異なって、水素原子又はメチル基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求項 1 乃至 1 8 より選択される一の請求項に記載のイオントフォレーシス用組成物。

【請求項 2 1】R⁷ 及び R⁸ が、水素原子であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求項 1 乃至 1 8 より選択される一の請求項に記載のイオントフォレーシス用組成物。

【請求項 2 2】R⁶ と R⁷ が一緒になって、又は、R⁷ と R⁸ が一緒になって、炭素数 2 乃至 5 個のアルキレン基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求項 1 乃至 1 4 より選択される一の請求項に記載のイオントフォレーシス用組成物。

【請求項 2 3】R⁶ と R⁷ が一緒になって、又は、R⁷ と R⁸ が一緒になって、エチレン又はトリメチレン基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求項 1 乃至 1 4 より選択される一の請求項に記載のイオントフォレーシス用組成物。

【請求項 2 4】n が、1 であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求項 1 乃至 2 3 より選択される一の請求項に記載のイオントフォレーシス用組成物。

【請求項 2 5】N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸、

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸、

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸、

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - トリフルオロメチルフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸、

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルバモイルフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル]

スルファモイル酢酸、
N－〔4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル〕－N－〔3－（3－アミジノフェニル）－2－フルオロ－2－（Z）－プロペニル〕スルファモイル酢酸、
N－〔4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル〕－N－〔3－（3－アミジノフェニル）－2－メチル－2－（E）－プロペニル〕スルファモイル酢酸、又は
N－〔4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－カルバモイルフェニル〕－N－〔3－（3－アミジノフェニル）－2－フルオロ－2－（Z）－プロペニル〕スルファモイル酢酸、或いはそれらの薬理上許容し得る塩を含有する、請求項 1 に記載のイオントフォレーシス用組成物。

【請求項 2 6】請求項 1 乃至 2 5 より選択される一の請求項に記載のイオントフォレーシス用組成物を含有する、血栓の治療薬又は予防薬。

【請求項 2 7】請求項 1 乃至 2 5 より選択される一の請求項に記載のイオントフォレーシス用組成物を含有する、塞栓の治療薬又は予防薬。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】本発明は、血栓又は塞栓の治療又は予防剤として有用なベンズアミジン誘導体を含有するイオントフォレーシス用組成物に関する。

【0 0 0 2】

【従来の技術】競合拮抗型の活性化血液凝固第 X 因子阻害剤として、特開平5-208946号（EP 540051）、WO 96/16940（EP 798295）又はWO 00/47553には、芳香族アミジン誘導体又はアミジノナフチル誘導体が記載されている。また、WO 98/31661（EP 976722）には、例えば、N－〔4－〔1－アセトイミドイル－4－ピペリジルオキシ〕フェニル〕－N－〔2－（3－アミジノフェノキ

シ）エチル〕スルファモイル酢酸 2トリフルオロ酢酸塩等のアミジン誘導体が記載されている。さらに、WO 01/30756には、例えば、N－〔4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル〕－N－〔3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル〕エタンスルホンアミドが記載されている。これら血液凝固系に作用する薬剤の投与形態としては、静脈内投与や経口投与が一般的であるが、特開平2001-55332号公報には、イオントフォレーシス（Iontophoresis）を利用した経皮吸収製剤が記載されている。

【0 0 0 3】ここで、イオントフォレーシス（Iontophoresis）とは、電気を用いた経皮吸収促進システムであり、通電により生じる陽極と陰極との間の電界中、正に帯電した分子が陽極から陰極へ、負に帯電した分子が陰極から陽極へ移動する力を利用して、薬物分子の皮膚バリエー透過を促進させるシステムである。しかしながら、従来より知られている血液凝固第 X 因子阻害剤の経皮吸収製剤は、皮膚透過性に関し、十分に満足するものではなかった。

【0 0 0 4】

【発明が解決しようとする課題】本発明者等は、血栓又は塞栓の治療又は予防剤として有用な、血液凝固第 X 因子阻害剤の経皮吸収製剤につき、鋭意研究を重ねた結果、ある種の「ベンズアミジン誘導体」が、イオントフォレーシス製剤とすることにより、皮膚から効率よく吸収されることを見出し、本発明を完成するに至った。

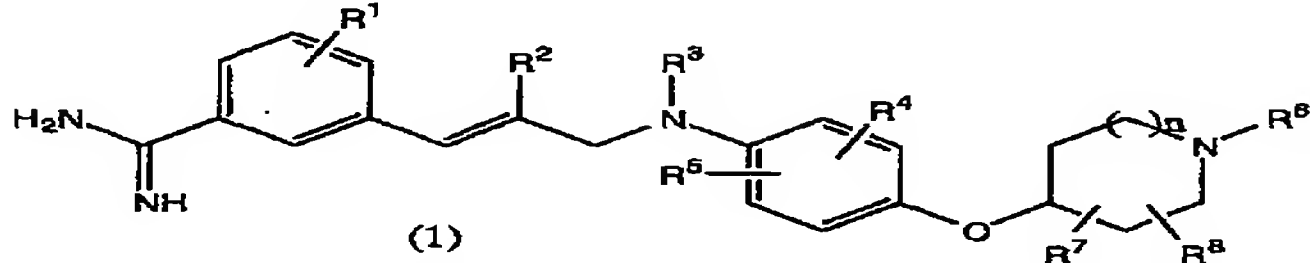
【0 0 0 5】

【課題を解決するための手段】本発明は、血栓又は塞栓の治療又は予防剤として有用な、ベンズアミジン誘導体を含有するイオントフォレーシス用組成物に関する。

【0 0 0 6】本発明のイオントフォレーシス用組成物は、一般式

【0 0 0 7】

【化 2】



〔式中、R¹ は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基又は水酸基を示し、R² は、水素原子、ハロゲン原子又は炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基を示し、R³ は、水素原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 1 乃至 6 個の水酸基置換アルキル基、炭素数 2 乃至 7 個のカルボキシアリル基、炭素数 3 乃至 1 3 個のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数 7 乃至 1 6 個のアラルキル基、炭素数 2 乃至 7 個の脂肪族アシル基、炭素数 2 乃至 7 個の水酸基置換脂肪族アシル基、炭素数 1 乃至 6 個のアルキルスルホニル基、炭素数 3 乃至 1 3

個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、炭素数 2 乃至 7 個のカルボキシアリル基又は炭素数 3 乃至 8 個のカルボキシアリルカルボニル基を示し、R⁴ 及び R⁵ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 1 乃至 6 個のハロゲン置換アルキル基、炭素数 1 乃至 6 個のアルコキシ基、カルボキシル基、炭素数 2 乃至 7 個のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数 2 乃至 7 個のモノアルキルカルバモイル基又は炭素数 3 乃至 1 3 個のジアルキルカルバモイル基を示し、R⁶ は、水素原

子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 3 乃至 8 個の環状アルキル基、炭素数 7 乃至 1 6 個のアラルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 2 乃至 7 個のカルボキシアルキル基、炭素数 3 乃至 1 3 個のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数 2 乃至 7 個の脂肪族アシル基、炭素数 7 乃至 1 1 個の芳香族アシル基、カルバモイル基、炭素数 1 乃至 6 個のアルキルスルホニル基、炭素数 6 乃至 1 0 個のアリール基、ヘテロ環、ホルムイミドイル基、炭素数 2 乃至 7 個の 1 - イミノアルキル基、炭素数 2 乃至 7 個の N - アルキルホルムイミドイル基又は炭素数 7 乃至 1 1 個のイミノアリールメチル基を示し、R⁷ 及び R⁸ は、水素原子又は炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基を示し、あるいは、R⁶ と R⁷ が一緒になって、又は、R⁷ と R⁸ が一緒になって、炭素数 2 乃至 5 個のアルキレン基を示し、n は、0、1 又は 2 を示す。】で表されるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する。

【0008】R¹、R²、R⁴ 及び R⁵ の「ハロゲン原子」としては、例えば、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、弗素原子等が挙げられ、R¹ については、好適には、臭素原子、塩素原子又は弗素原子であり、特に好適には、弗素原子であり、R² については、好適には、臭素原子、弗素原子又は塩素原子であり、特に好適には、弗素原子であり、R⁴ 及び R⁵ については、弗素原子、塩素原子又は臭素原子であり、更に好適には、弗素原子又は塩素原子であり、特に好適には、塩素原子である。

【0009】R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 及び R⁸ の「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s - ブチル、t - ブチル、ペンチル、イソペンチル、2 - メチルブチル、ネオペンチル、1 - エチルプロピル、ヘキシル、4 - メチルペンチル、3 - メチルペンチル、2 - メチルペンチル、1 - メチルペンチル、3、3 - ジメチルブチル、2、2 - ジメチルブチル、1、1 - ジメチルブチル、1、2 - ジメチルブチル、1、3 - ジメチルブチル、2、3 - ジメチルブチル、2 - エチルブチル基等が挙げられ、R¹ については、好適には、メチル基であり、R² については、好適には、メチル又はエチル基であり、特に好適にはメチル基であり、R³ については、好適には、メチル、エチル又はイソプロピル基であり、特に好適には、イソプロピル基であり、R⁴ 及び R⁵ については、好適には、メチル基であり、R⁶ については、好適には、メチル、エチル、イソプロピル又はブチル基、特に好適には、メチル、エチル又はイソプロピル基であり、R⁷ については、好適には、メチル基であり、R⁸ については、好適には、メチル基である。

【0010】R³ の「炭素数 1 乃至 6 個の水酸基置換アルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 3 個のものであ

り、さらに好適には、エチル基であり、好適な「炭素数 1 乃至 6 個の水酸基置換アルキル基」としては、2 - ヒドロキシエチル基である。

【0011】R³ の「炭素数 2 乃至 7 個のカルボキシアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、1 乃至 3 個のものであり、さらに好適には、メチル基であり、好適な「炭素数 2 乃至 7 個のカルボキシアルキル基」としては、カルボキシメチル基である。

【0012】R³ の「炭素数 3 乃至 1 3 個のアルコキシカルボニルアルキル基」のアルキル部分（アルコキシ部分のアルキル部分も含む）は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 4 個のものであり、好適な「炭素数 3 乃至 1 3 個のアルコキシカルボニルアルキル基」としては、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、ブトキシカルボニルメチル基であり、更に好適には、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、特に好適には、エトキシカルボニルメチル基である。

【0013】R³ 及び R⁸ の「炭素数 7 乃至 1 6 個のアラルキル基」としては、例えば、ベンジル、1 - ナフチルメチル、2 - ナフチルメチル、フェネチル基等が挙げられ、好適には、ベンジル又はフェネチル基である。

【0014】R³ 及び R⁸ の「炭素数 2 乃至 7 個の脂肪族アシル基」としては、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル基等が挙げられ、好適には、アセチル基である。

【0015】R³ の「炭素数 2 乃至 7 個の水酸基置換脂肪族アシル基」は、上記「炭素数 2 乃至 7 個の脂肪族アシル基」が水酸基で置換されたものであり、好適には、ヒドロキシアセチル基である。

【0016】R³ の「炭素数 2 乃至 7 個のカルボキシアルキルスルホニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 4 個のものであり、さらに好適には、メチル基であり、好適な「炭素数 2 乃至 7 個のカルボキシアルキルスルホニル基」としては、カルボキシメタンスルホニル基である。

【0017】R³ の「炭素数 1 乃至 6 個のアルキルスルホニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 4 個のものであり、さらに好適には、エチル基であり、好適な「炭素数 1 乃至 6 個のアルキルスルホニル基」としては、エタンスルホニル基である。

【0018】R³ の「炭素数 3 乃至 1 3 個のアルコキシカ

10

20

30

40

50

ルボニルアルキルスルホニル基」のアルキル部分（アルコキシ部分のアルキル部分も含む）は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 4 個のものであり、さらに好適には、1 乃至 2 個のものであり、好適な「炭素数 3 乃至 1 3 個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基」としては、エトキシカルボニルメタンスルホニル基である。

【0019】R³の「炭素数 3 乃至 8 個のカルボキシアルキルカルボニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 4 個のものであり、さらに好適には、炭素数 1 のものであり、好適な「炭素数 3 乃至 8 個のカルボキシアルキルカルボニル基」としては、カルボキシアセチル基である。

【0020】R⁴及びR⁵の「炭素数 1 乃至 6 個のハロゲン置換アルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 2 個のものであり、好適な「炭素数 1 乃至 6 個のハロゲン置換アルキル基」としては、トリフルオロメチル基である。

【0021】R⁴及びR⁵の「炭素数 1 乃至 6 個のアルコキシ基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 4 個のものであり、さらに好適には、炭素数 1 個のものであり、好適な「炭素数 1 乃至 6 個のアルコキシ基」としては、メトキシ基である。

【0022】R⁴及びR⁵の「炭素数 2 乃至 7 個のアルコキシカルボニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 2 個のものであり、好適な「炭素数 2 乃至 7 個のアルコキシカルボニル基」としては、エトキシカルボニル基である。

【0023】R⁴及びR⁵の「炭素数 2 乃至 7 個のモノアルキルカルバモイル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 2 個のものであり、好適な「炭素数 2 乃至 7 個のモノアルキルカルバモイル基」としては、N-メチルカルバモイル基である。

【0024】R⁴及びR⁵の「炭素数 3 乃至 1 3 個のジアルキルカルバモイル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 2 個のものであり、好適な「炭素数 3 乃至 1 3 個のジアルキルカルバモイル基」としては、N, N-ジメチルカルバモイル基である。

【0025】R⁶の「炭素数 3 乃至 8 個の環状アルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチ

ル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等が挙げられ、好適には、シクロペンチル基である。

【0026】R⁶の「ヘテロ環で置換された炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 2 個のものであり、ヘテロ環部分は、硫黄原子、酸素原子又は／及び窒素原子を 1 乃至 3 個含む 5 乃至 7 員複素環基であり、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、インチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような芳香族複素環基及びモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニルのようなこれらの基に対応する、部分若しくは完全還元型の基を挙げることができ、好適には、窒素原子を少なくとも 1 個含む、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよい 5 乃至 7 員複素環基を示し、例えば、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、インチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような芳香族複素環基及びモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニルのようなこれらの基に対応する、部分若しくは完全還元型の基（例えば、4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル、2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル、4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル、5, 6-ジヒドロ-2H-[1, 4]チアジン-3-イル）を挙げられ、また、上記「5 乃至 7 員複素環基」は、他の環式基と縮環していてもよく、例えば、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチイニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、イソインドリニルのような基等が挙げられ、好適には、ピリジル基であり、好適な「ヘテロ環で置換された炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」としては、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル又は 4-ピリジルメチル基又は 2-(2-ピリジル)エチル、2-(3-ピリジル)エチル又は 2-(4-ピリジル)エチル基である。

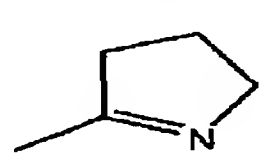
【0027】R⁶の「炭素数 2 乃至 7 個のカルボキシアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個の

アルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 2 個のものであり、好適な「炭素数 2 乃至 7 個のカルボキシアルキル基」としては、カルボキシメチル基である。

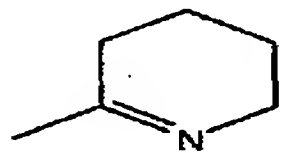
【0028】 R^6 の「炭素数 3 乃至 13 個のアルコキシカルボニルアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 2 個のものであり、好適な「炭素数 3 乃至 13 個のアルコキシカルボニルアルキル基」としては、メトキシカルボニルメチル基である。

【0029】 R^6 の「炭素数 7 乃至 11 個の芳香族アシル基」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフチルカルボニル、2-ナフチルカルボニル基等が挙げられ、好適には、ベンゾイル基である。

【0030】 R^6 の「炭素数 1 乃至 6 個のアルキルスルホニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好



(A)



(B)

R^6 の「炭素数 2 乃至 7 個の 1-イミノアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 2 又は 3 個のものであり、好適な「炭素数 2 乃至 7 個の 1-イミノアルキル基」としては、1-イミノエチル基（以下、アセトイミドイル基と表記する。）又は 1-イミノプロピル基であり、特に好適には、アセトイミドイル基である。

【0034】 R^6 の「炭素数 2 乃至 7 個の N-アルキルホルムイミドイル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 2 個のものであり、好適な「炭素数 2 乃至 7 個の N-アルキルホルムイミドイル基」としては、N-エチルホルムイミドイル基である。

【0035】 R^6 の「炭素数 7 乃至 11 個のイミノアリールメチル基」としては、例えば、イミノフェニルメチル、イミノナフチルメチル基等が挙げられ、好適には、イミノフェニルメチル基である。

【0036】 R^6 と R^7 が一緒になって、又は、 R^7 と R^8 が一緒になって、形成される「炭素数 2 乃至 5 個のアルキレン基」としては、例えば、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン基等であり、好適には、エチレン又はトリメチレン基である。

【0037】 n は、好適には、1 である。

【0038】本発明のイオントフォレーシス用組成物に

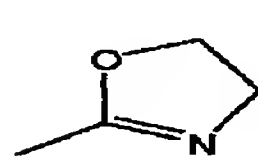
適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 2 個のものであり、好適な「炭素数 1 乃至 6 個のアルキルスルホニル基」としては、メタンスルホニル基である。

【0031】 R^6 の「炭素数 6 乃至 10 個のアリール基」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、フェナンスリル基等が挙げられ、好適には、フェニル基である。

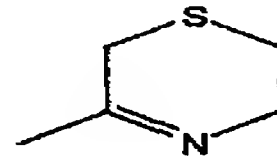
【0032】 R^6 の「ヘテロ環」としては、前述の「ヘテロ環で置換された炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、下記式のもの、すなわち、4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル (A)、2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル (B)、4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル (C)、5, 6-ジヒドロ-2H-[1, 4]チアジン-3-イル (D) 又は 4-ピリジル基である。

【0033】

【化 3】



(C)



(D)

含有される、一般式 (1) を有するベンズアミジン誘導体は、常法に従って酸と処理することにより、それぞれ相当する「薬理上許容し得る塩」にすることができる。例えば、化合物 (1) を溶媒中（例えばエーテル類、エステル類又はアルコール類であり得、好適にはエーテル類又はアルコール類）、相当する酸と室温で 1 分間乃至 30 分間処理し、析出した結晶をろ取するか又は減圧下で溶媒を留去することにより得ることができる。そのような塩としては、炭酸塩；弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩又はリン酸塩等の鉱酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩又は p-トルエンスルホン酸塩のようなスルホン酸塩；酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩又はマレイン酸塩又は安息香酸塩等のカルボン酸塩；又はグルタミン酸塩若しくはアスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

【0039】本発明のイオントフォレーシス用組成物に含有される、一般式 (1) を有するベンズアミジン誘導体は R^3 、 R^4 、 R^5 又は R^6 がカルボキシル基を含む場合等、常法に従って塩基と処理することにより、それぞれ相当する「薬理上許容し得る塩」にすることができる。例えば、化合物 (1) を溶媒中（例えばエーテル類、エステル類又はアルコール類であり得、好適にはアルコール類）、相当する塩基と室温で 1 分間乃至 30 分間処理

し、析出した結晶をろ取するか又は減圧下で溶媒を留去することにより得ることができる。そのような塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；アンモニウム塩； α -オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、 N -メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、 N 、 N' -ジベンジルエチレンジアミン塩、クロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、 N -ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機アミン塩であり得、好適にはアルカリ金属塩（特にナトリウム塩又はカリウム塩）である。

【0040】本発明のイオントフォレーシス用組成物に含有される、一般式（1）を有するベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩は、分子内に不斉炭素原子を有する場合、 R 配位、 S 配位である立体異性体が存在するが、その各々、或はそれらの任意の割合の化合物のいずれも本発明に包含される。そのような立体異性体は、例えば、光学分割された原料化合物を用いて化合物（1）を合成するか又は合成した化合物（1）を所望により通常の光学分割又は分離法を用いて光学分割することができる。

【0041】本発明のイオントフォレーシス用組成物に含有される、一般式（1）を有するベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩は、大気中に放置したり、又は再結晶することにより、水分を吸収し、吸着水がついたり、水和物になる場合があり、そのような水を含む化合物及び塩も、本発明のイオントフォレーシス用組成物の有効成分に包含される。

【0042】本発明の一般式（1）を有するベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有するイオントフォレーシス用組成物に於いて、好適には、

（1） R^1 が、水素原子又は水酸基である、イオントフォレーシス用組成物、

【0043】（2） R^1 が、水素原子である、イオントフォレーシス用組成物、

【0044】（3） R^2 が、水素原子、臭素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基又はエチル基である、イオントフォレーシス用組成物、

【0045】（4） R^2 が、水素原子、弗素原子又はメチル基である、イオントフォレーシス用組成物、

【0046】（5） R^2 が、水素原子である、イオントフォレーシス用組成物、

【0047】（6） R^2 が、弗素原子又はメチル基である、イオントフォレーシス用組成物、

【0048】（7） R^2 が、弗素原子である、イオントフォレーシス用組成物、

【0049】（8） R^3 が、炭素数 3 乃至 13 個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基又は炭素数 2 乃至 7 個のカルボキシアルキルスルホニル基である、イオントフォレーシス用組成物、

【0050】（9） R^3 が、エトキシカルボニルメタンスルホニル基又はカルボキシメタンスルホニル基である、イオントフォレーシス用組成物、

10 【0051】（10） R^4 及び R^5 が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 1 乃至 6 個のハロゲン置換アルキル基又はカルバモイル基である、イオントフォレーシス用組成物、

【0052】（11） R^4 及び R^5 が、同一又は異なって、水素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基又はカルバモイル基である、イオントフォレーシス用組成物、

20 【0053】（12） R^4 が、水素原子であり、 R^5 が、水素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基又はカルバモイル基である、イオントフォレーシス用組成物、

【0054】（13） R^4 が、水素原子であり、 R^5 が、水素原子又はカルバモイル基である、イオントフォレーシス用組成物、

30 【0055】（14） R^6 が、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 3 乃至 8 個の環状アルキル基、炭素数 7 乃至 16 個のアラルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 6 乃至 10 個のアリール基、ヘテロ環、ホルムイミドイル基、炭素数 2 乃至 7 個の 1-イミノアルキル基、炭素数 7 乃至 11 個のイミノアリールメチル基又は炭素数 2 乃至 7 個の N -アルキルホルムイミドイル基である、イオントフォレーシス用組成物、

40 【0056】（15） R^6 が、メチル、エチル又はイソプロピル基、シクロペンチル基、ベンジル又はフェネチル基、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-（2-ピリジル）エチル、2-（3-ピリジル）エチル又は 2-（4-ピリジル）エチル基、フェニル基、4，5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル、2，3，4，5-テトラヒドロピリジン-6-イル、4，5-ジヒドロオキサゾール-2-イル、5，6-ジヒドロ-2H-[1，4]チアジン-3-イル又は 4-ピリジル基、ホルムイミドイル基、アセトイミドイル基、1-イミノプロピル基、イミノフェニルメチル基又は N -エチルホルムイミドイル基である、イオントフォレーシス用組成物、

50 【0057】（16） R^6 が、4，5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル又はアセトイミドイル基である、イオントフォレーシス用組成物、

【0058】(17) R⁶が、アセトイミドイル基である、イオントフォレーシス用組成物、

【0059】(18) R⁷及びR⁸が、同一又は異なって、水素原子又は炭素数1乃至6個のアルキル基である、イオントフォレーシス用組成物、

【0060】(19) R⁷及びR⁸が、同一又は異なって、水素原子又はメチル基である、イオントフォレーシス用組成物、

【0061】(20) R⁷及びR⁸が、水素原子である、イオントフォレーシス用組成物、

【0062】(21) R⁶とR⁷が一緒になって、又は、R⁷とR⁸が一緒になって、炭素数2乃至5個のアルキレン基である、イオントフォレーシス用組成物、

【0063】(22) R⁶とR⁷が一緒になって、又は、R⁷とR⁸が一緒になって、エチレン又はトリメチレン基である、イオントフォレーシス用組成物、及び

【0064】(23) nが、1である、イオントフォレーシス用組成物を挙げることができ、R¹に関しては、(1)から(2)の順で好適な順位が上がり、R²に関しては、(3)から(7)の順で好適な順位が上がり、R³に関しては、(8)から(9)の順で好適な順位が上がり、R⁴及びR⁵に関しては、(10)から(13)の順で好適な順位が上がり、R⁶に関しては、(14)から(17)の順で好適な順位が上がり、R⁷及びR⁸に関しては、(18)から(20)の順で好適な順位が上がり、R⁶とR⁷又はR⁷とR⁸が、一緒になって、アルキレン基を示すものは、(21)から(22)の順で好適な順位が上がる。

【0065】また、本発明の一般式(1)を有するベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有するイオントフォレーシス用組成物としては、(1) - (2)、(3) - (7)、(8) - (9)、(10) - (13)、(14) - (17)、(18) - (20)、(21) - (22)からなる群より2乃至5を選択し、それらを任意に組み合わせたものを挙げることができ、その組み合わせに於ける好適なものとしては、例えば、(24) R¹が、水素原子又は水酸基であり、R²が、水素原子、臭素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基又はエチル基であり、R³が、炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基又は炭素数2乃至7個のカルボキシアルキルスルホニル基であり、R⁴及びR⁵が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のハロゲン置換アルキル基又はカルバモイル基であり、R⁶が、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数3乃至8個の環状アルキル基、炭素数7乃至16個のアラルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数6乃至10個のアリール基、ヘテロ環、ホルムイミドイル基、炭素数2乃至7個の1-イミノアルキル基、炭素数7乃至11個のイミノアリールメチル基又は炭素数

2乃至7個のN-アルキルホルムイミドイル基であり、R⁷及びR⁸が、同一又は異なって、水素原子又は炭素数1乃至6個のアルキル基である、イオントフォレーシス用組成物、

【0066】(25) R¹が、水素原子又は水酸基であり、R²が、水素原子、弗素原子又はメチル基であり、R³が、エトキシカルボニルメタンスルホニル基又はカルボキシメタンスルホニル基であり、R⁴及びR⁵が、同一又は異なって、水素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基又はカルバモイル基であり、R⁶が、メチル、エチル又はイソプロピル基、シクロペンチル基、ベンジル又はフェネチル基、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-(2-ピリジル)エチル、2-(3-ピリジル)エチル又は2-(4-ピリジル)エチル基、フェニル基、4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル、2,3,4,5-テトラヒドロピリジン-6-イル、4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル、5,6-ジヒドロ-2H-[1,4]チアジン-3-イル又は4-ピリジル基、ホルムイミドイル基、アセトイミドイル基、1-イミノプロピル基、イミノフェニルメチル基又はN-エチルホルムイミドイル基であり、R⁷及びR⁸が、同一又は異なって、水素原子又はメチル基である、イオントフォレーシス用組成物、

【0067】(26) R¹が、水素原子であり、R²が、水素原子、弗素原子又はメチル基であり、R³が、エトキシカルボニルメタンスルホニル基又はカルボキシメタンスルホニル基であり、R⁴が、水素原子であり、R⁵が、水素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基又はカルバモイル基であり、R⁶が、4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル又はアセトイミドイル基であり、R⁷及びR⁸が、水素原子である、イオントフォレーシス用組成物、

【0068】(27) R¹が、水素原子であり、R²が、弗素原子又はメチル基であり、R³が、エトキシカルボニルメタンスルホニル基又はカルボキシメタンスルホニル基であり、R⁴が、水素原子であり、R⁵が、水素原子又はカルバモイル基であり、R⁶が、アセトイミドイル基であり、R⁷及びR⁸が、水素原子である、イオントフォレーシス用組成物を挙げることができ、(24)から(27)の順で、好適な順位が上がる。

【0069】本発明の一般式(1)を有するベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有するイオントフォレーシス用組成物に於いて、特に好適なものとしては、N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル、N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-ホルムイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル、

10

20

30

40

50

50

イル酢酸、N- [3- (3-アミジノフェニル) -2-
 (E) -プロペニル] -N- [4- [1- (4, 5-ジ
 ヒドロ-3H-ピローール-2-イル) ピペリジン-4-
 イルオキシ] -3-トリフルオロメチルフェニル] スル
 ファモイル酢酸、N- [3- (3-アミジノフェニル)
 -2- (E) -プロペニル] -N- [3-カルバモイル
 -4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピローール-2-
 イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スル
 ファモイル酢酸、N- [3- (3-アミジノフェニル)
 -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4-
 [1- (4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル) ピ
 ペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル
 酢酸、N- [3- (3-アミジノフェニル) -2-
 (E) -プロペニル] -N- [4- [1- (4, 5-ジ
 ヒドロオキサゾール-2-イル) ピペリジン-4-イル
 オキシ] フェニル] スルファモイル酢酸、N- [3-
 (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル]
 -N- [3-クロロ-4- [1- (N-エチルホルムイ
 ミドイル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] ス
 ルファモイル酢酸、N- [4- (1-アセトイミドイル
 ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N- [3-
 (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル]
 スルファモイル酢酸エチル、N- [4- (1-アセトイ
 ミドイルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフ
 ェニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -2-
 (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル、N-
 [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオ
 キシ) -3-メチルフェニル] -N- [3- (3-アミ
 ジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモ
 イル酢酸エチル、N- [4- (1-アセトイミドイルピ
 ペリジン-4-イルオキシ) -3-カルバモイルフェニ
 ル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -2-
 (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル、N-
 [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオ
 キシ) フェニル] -N- [3- (3-アミジノフェニ
 ル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸、
 N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イ
 ルオキシ) -3-フルオロフェニル] -N- [3- (3-
 アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スル
 ファモイル酢酸、N- [4- (1-アセトイミドイルピ
 ペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル] -
 N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロ
 ペニル] スルファモイル酢酸、N- [4- (1-アセ
 トイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) -3-メチ
 ルフェニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -
 2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸、N-
 [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオ
 キシ) -3-トリフルオロメチルフェニル] -N- [3-
 (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニ
 ル] スルファモイル酢酸、N- [4- (1-アセトイミ

ドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸、N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジクロロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル、N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジクロロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸、N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]スルファモイル酢酸、N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸、又はN-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]スルファモイル酢酸、或いはそれらの薬理上許容し得る塩（特に塩酸塩）を含有するイオントフォレーシス用組成物を挙げることができ、最も好適には、N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸、N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸、N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メチルフェニル]-N-[3-

(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸、N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸、N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸、N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]スルファモイル酢酸、N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸、又はN-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]スルファモイル酢酸、或いはそれらの薬理上許容し得る塩（特に塩酸塩）を含有するイオントフォレーシス用組成物を挙げることができる。

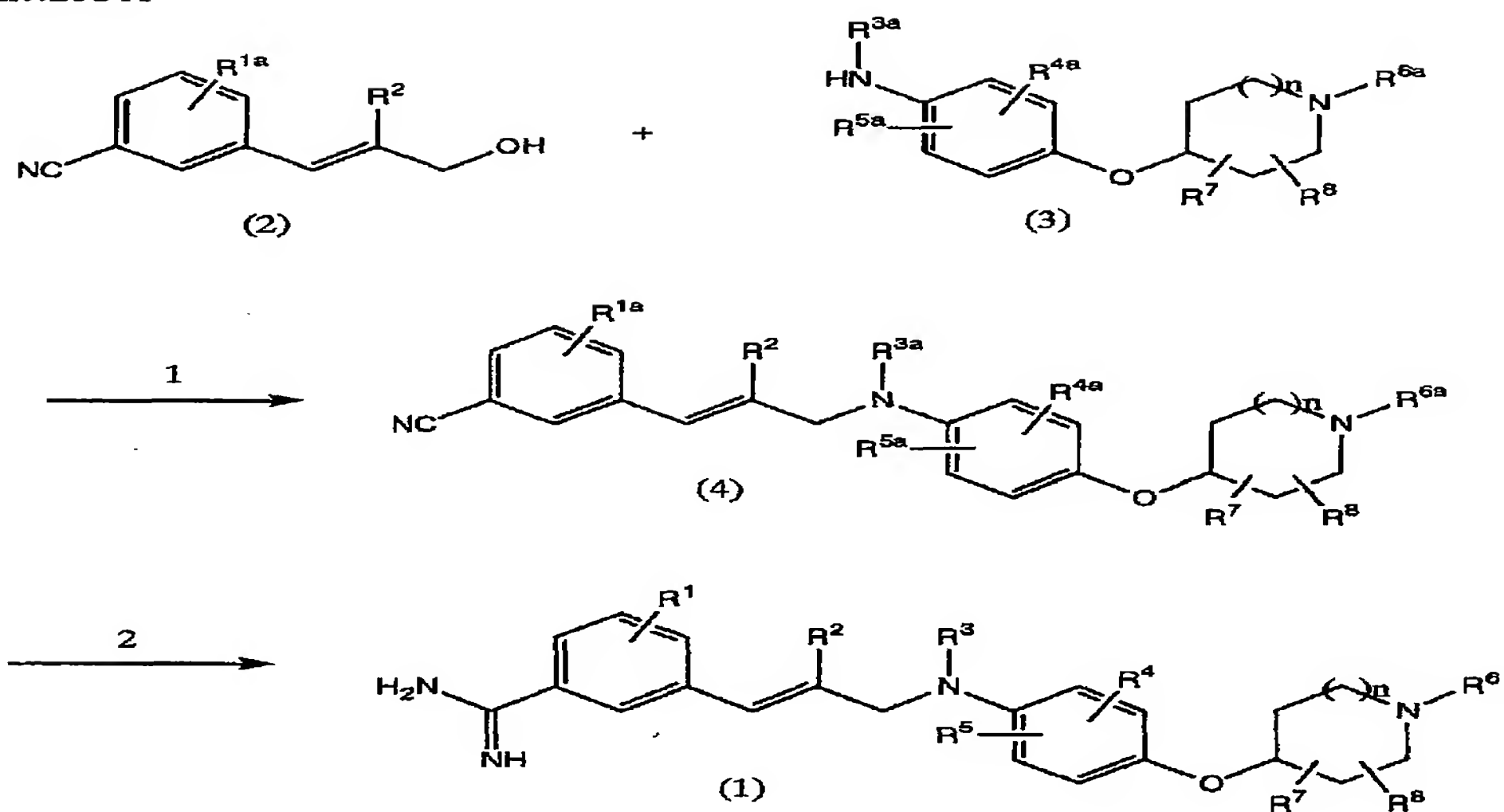
【0070】

【発明の実施の形態】本発明のイオントフォレーシス用組成物に含有されるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩は、WO 01/30756及び／又は特願2002-102486号（特願2001-107615号）に記載された方法により製造することができ、例えば、以下の方法により製造することができる。

【0071】

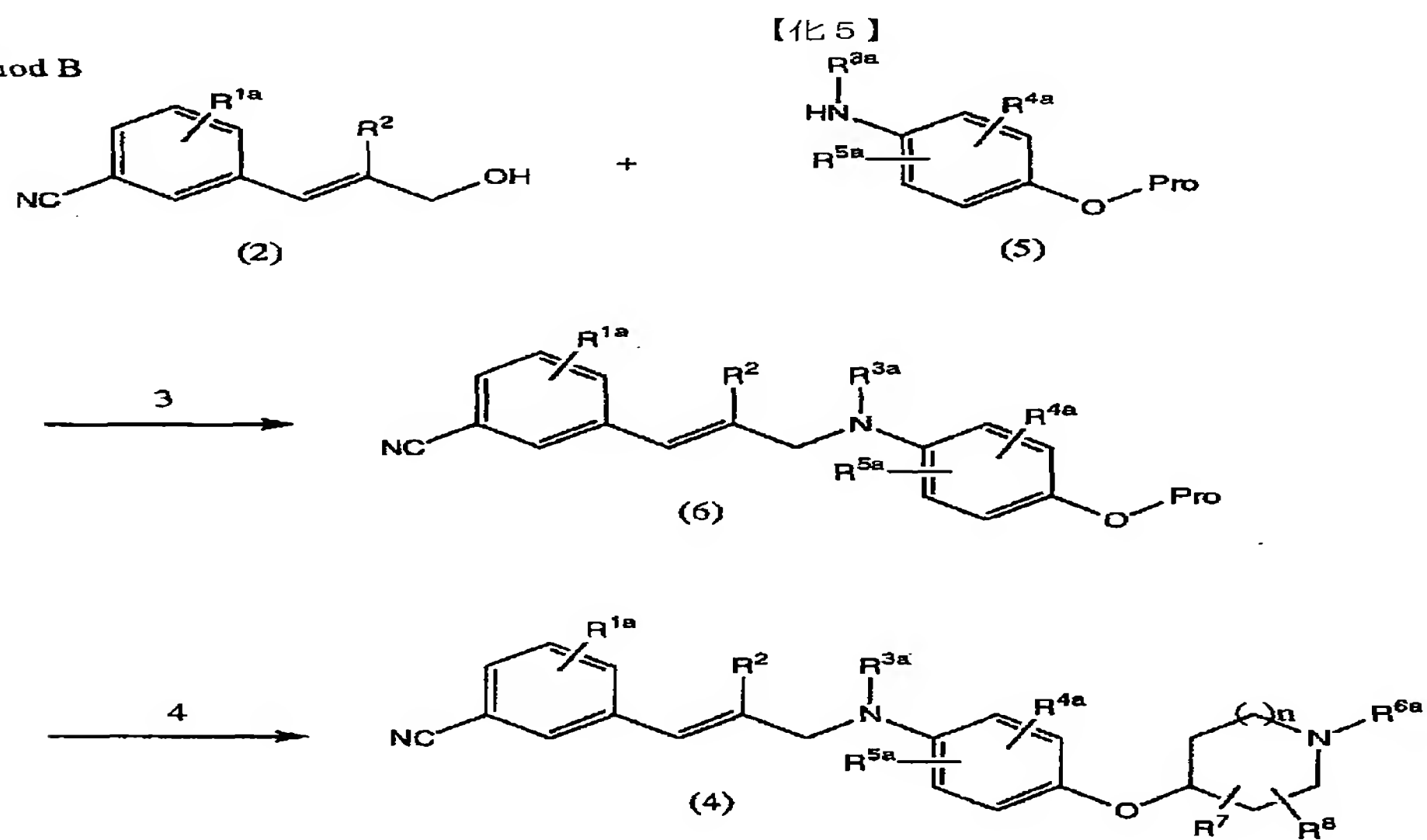
【化4】

method A



【 0 0 7 2 】

method B



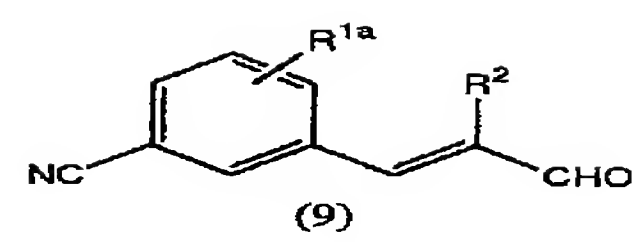
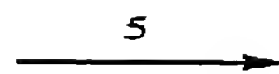
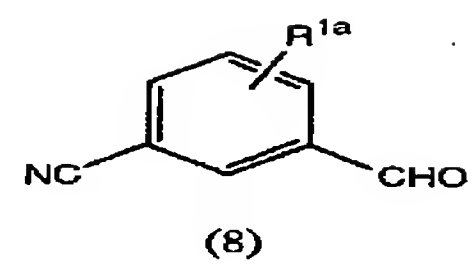
【 0 0 7 3 】

【 化 6 】

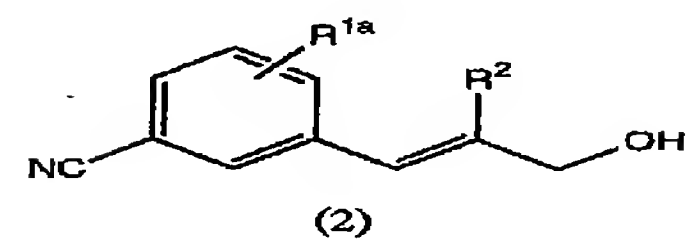
method C

23

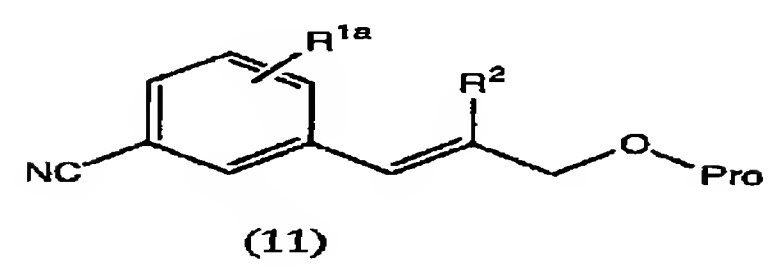
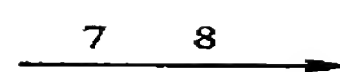
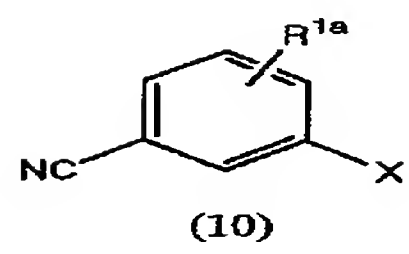
24



6



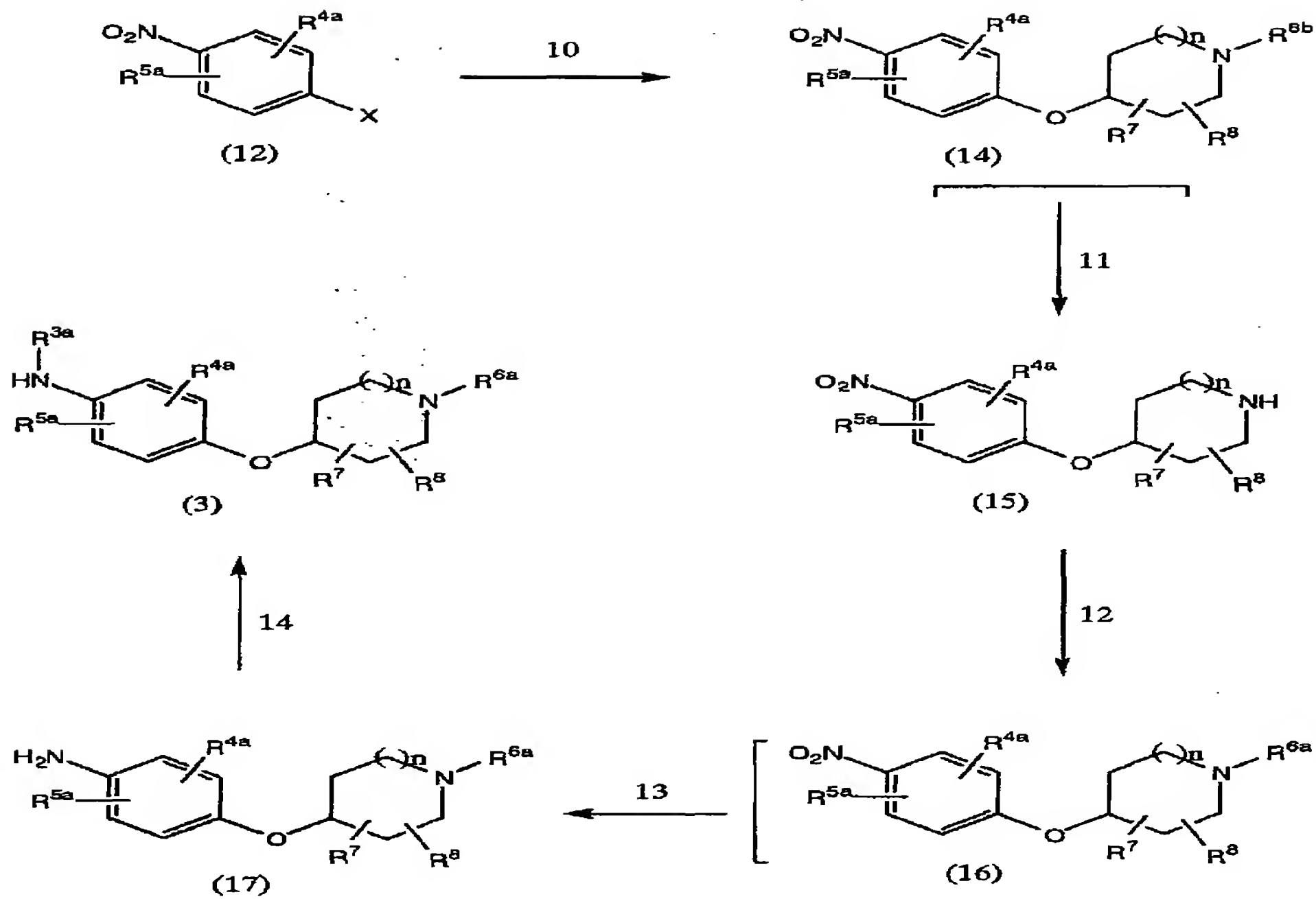
9



【 0 0 7 4 】

30 【化 7】

method D



【0075】上記工程表中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び n は、前述と同意義を示し、 R^{1a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 及び R^{6a} は、それぞれ、 R^1 又は R^1 上の置換基が保護された R^1 、 R^3 又は R^3 上の置換基が保護された R^3 、 R^4 又は R^4 上の置換基が保護された R^4 、 R^5 又は R^5 上の置換基が保護された R^5 、並びに、 R^6 又は R^6 上の置換基が保護された R^6 を示し、 R^{6b} は、 R^6 a 又はアミノ基の保護基を示し、Pro は、水酸基の保護基を示し、X は、ハロゲン原子又は水酸基を示す。

【0076】A 法は、本発明の化合物 (1) を製造する方法である。

【0077】(第1工程) 本工程は、一般式 (4) を有する化合物を製造する工程であり、一般式 (2) を有する化合物を、不活性溶媒中、ホスフィン類及びアゾ化合物存在下、一般式 (3) を有する化合物と縮合させることにより達成される。

【0078】使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えばヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エ

ーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；或はジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類 (ジクロロメタン) 或いはエーテル類 (特にジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン) である。使用されるホスフィン類は、例えば、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリペンチルホスフィン又はトリヘキシルホスフィン等のトリ C_1 - C_6 アルキルホスフィン；トリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン等のトリ C_6 - C_{10} アリールホスフィン；或はトリルジフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、トリメシチルホスフィン、トリブチルフェニルホスフィン又はトリ-6-エチル-2-ナフチル

ホスフィン等の、 $C_1 - C_4$ アルキルを置換基として有してもよいトリ $C_6 - C_{10}$ アリールホスフィンであり得、好適にはトリ $C_1 - C_6$ アルキルホスフィン類（特にトリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン又はトリブチルホスフィン、）又はトリ $C_6 - C_{10}$ アリールホスフィン（特にトリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン）であり、更に好適には、トリブチルホスフィン又はトリフェニルホスフィンである。使用されるアゾ化合物は、例えば、アゾジカルボニルジピペリジン或いはアゾジカルボン酸ジメチル、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジプロピル又はアゾジカルボン酸ジブチルのようなアゾジカルボン酸ジ- $C_1 - C_4$ アルキルであり得、好適には、アゾジカルボニルジピペリジン、アゾジカルボン酸ジメチル又はアゾジカルボン酸ジエチルである。反応温度は原料化合物、試薬等によって変化するが、通常-50℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至60℃である。反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって変化するが、通常5分乃至24時間であり、好適には10分乃至6時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、不溶物が存在する場合にはそれをろ去し、溶媒を留去することにより、或いは、反応終了後、溶媒を留去し、得られる残渣に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出した後、抽出液を水洗し、有機層を無水硫酸マグネシウム等で乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0079】（第2工程）本工程は、一般式（1）を有する化合物を製造する工程であり、（a）シアノ基をアミジノ基へと変換させる反応、所望により、（b）保護されたアミノ基の保護基を除去する反応、（c）アミノ基に所望の置換基を導入する反応、（d）エステルの加水分解反応、（e）保護された水酸基の保護基を除去する反応を、適宜順序を変えて、組み合わせることにより達成される。

【0080】必須の反応（a）である「シアノ基をアミジノ基へと変換させる反応」は、一般にこの分野の技術に於て周知の方法に従い、（1）原料化合物を、不活性溶媒中又は溶媒不存在下（好適には不活性溶媒中）、酸存在下、アルコール類と反応させ、中間体として生じるイミノエーテル化合物をアンモノリシスさせるか、又は、（2）原料化合物を、不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下、ヒドロキシルアミンと反応させ、中間体として生じるアミドオキシム化合物を加水素分解することにより達成される。

【0081】反応（a）（1）は2段階からなる反応で

ある。まず、第1段階は、酸の存在下、ニトリル基をアルコールと反応させ、イミノエーテル化合物を得る反応である。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はN-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；或は上記有機溶媒の混合溶媒であり得、好適には、芳香族炭化水素類（特にベンゼン）又はハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタンであり、特に好適にはハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）である。また、本反応は、溶媒も兼ねて、過剰のアルコール類中（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノール等であり得、好適には、メタノール又はエタノールである。）で行うことができ、また、通常、支障がないかぎりアルコール中で反応が行われる。使用される酸は、例えば、塩化水素、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硝酸、過塩素酸、硫酸又は燐酸等の鉱酸；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸又はp-トルエンスルホン酸のようなスルホン酸；或は、三弗化ホウ素、塩化アルミニウム、塩化鉄（III）、塩化亜鉛、塩化水銀（II）等のルイス酸であり得、好適には鉱酸又はルイス酸であり、特に好適には塩化水素である。反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至48時間であり、好適には1時間乃至15時間である。反応終了後、本反応の目的化合物は、常法（例えば、溶媒を留去する方法）に従って反応混合物から採取されるが、特に単離・精製することなく次の反応に用いることもできる。

【0082】反応（a）（1）の第2段階は、第1段階で生成したイミノエーテル化合物を、加アンモニア分解させる反応である。この反応は、通常、不活性溶媒中、アンモニウムイオンの存在下に行われる。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール、エ

タノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；水；或いはアルコール類と水の混合溶媒であり得、好適には、メタノール、エタノール、水、含水メタノール又は含水エタノールであり、特に好適には、含水メタノール又は含水エタノールである。使用されるアンモニウムイオンのアンモニウム源としては、例えば、アンモニア水、塩化アンモニウム、炭酸アンモニウム又はそれらの混合物であり得、好適には、塩化アンモニウムである。反応に於ける pH は、中性乃至弱塩基性であり、好適には、アンモニア水及び塩酸を用いて、pH 7 乃至 9 である。反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常 -10℃ 乃至 100℃ であり、好適には 0℃ 乃至 50℃ である。反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常 10 分間乃至 48 時間であり、好適には 1 時間乃至 15 時間である。反応終了後、本反応の目的化合物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することにより、或は、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

【0083】反応 (a) (2) は 2 段階からなる反応である。まず、第 1 段階は、不活性溶媒中、所望に応じて塩基存在下、ニトリル基をヒドロキシルアミンと反応させ、アミドオキシム化合物を得る反応である。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又は N-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；或いは水であり得、好適には、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）である。使用されるヒドロキシルアミンの

供給源としては、ヒドロキシルアミンの水溶液、有機溶媒の溶液又は酸との塩を挙げることができる。使用される塩基は、ヒドロキシルアミンの酸との塩を使用する場合に、それを中和し得るものであれば特に限定はないが（また、ヒドロキシルアミンの溶液を直接用いる場合は、必ずしも必要としない。）、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；酢酸ナトリウムのようなアルカリ金属酢酸塩類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t-ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；或いは、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン (DABCO) 又は 1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン (DBU) のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸ナトリウム）又はアルカリ金属アルコキシド類（特にカリウム t-ブトキシド）である。反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常 0℃ 乃至 150℃ であり、好適には 50℃ 乃至 100℃ である。反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常、1 時間乃至 24 時間であり、好適には 5 時間乃至 12 時間である。反応終了後、本反応の目的化合物は常法（例えば、溶媒を留去する方法）に従って反応混合物から採取されるが、特に単離・精製することなく、次反応に用いることもできる。

【0084】反応 (a) (2) の第 2 段階は、第 1 段階で生成したアミドオキシム化合物を加水分解する反応である。通常、加水分解に先立ち、水酸基を脱離性の基で修飾するが、簡便にアセチル基が常用される。アセチル化は、通常、酢酸中、無水酢酸を用いて行われるが、必要に応じて溶媒中で行うこともできる。アセチル化に使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエ

チルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；或いは、アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）又はエーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。アセチル化の反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常 0℃乃至 150℃であり、好適には 10℃乃至 50℃である。アセチル化の反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常、1 時間乃至 24 時間であり、好適には 5 時間乃至 12 時間である。反応終了後、本反応の目的化合物は常法（例えば、反応終了後、溶媒を留去する方法）に従って反応混合物から採取されるが、特に単離・生成することなく次の反応に用いることもできる。

【0085】アミドオキシム化合物の加水素分解（水酸基をアセチル化した場合は、脱アセトキシ化）は、通常、反応溶媒を変えず、引き続いて行われる。また、所望により、一度、溶媒を留去し、得られる残渣を再度、不活性溶媒に溶解させ行うこともできる。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はN-メチルー2-ピロリジノンのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；蟻酸又は酢酸のようなカルボン酸類；水；或いは、上記溶媒の混合溶媒であり得、好適には、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）、酢酸、或いはそれらの混合溶媒である。加水素分解に於て使用される触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム黒、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム、水酸化パラジウム-炭素、ラネーニッケル、ロジウム-酸化アルミニウム、パラジウム-硫酸バリウム、酸化白金又は白金黒であり得、好適には、パラジウム-炭素である。反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至80℃である。反応時間は、原料化合

物、試薬、反応温度によって異なるが、通常、1 時間乃至 24 時間であり、好適には 5 時間乃至 12 時間である。反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、触媒をろ去した後、溶媒を留去するか、或は、反応終了後、触媒をろ去した後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

【0086】所望の反応（b）である「保護されたアミノ基の保護基を除去する反応」は、一般に有機合成化学の技術において周知の方法に従い、以下の様に実施される。

【0087】アミノ基の保護基が、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基、2-ブromo-t-ブトキシカルボニル基、2, 2-ジブromo-t-ブトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、（1-フェニル）ベンジルオキシカルボニル基、9-アンスリルメチルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基又はp-ニトロベンジルオキシカルボニル基である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で酸で処理することにより除去することができる。尚、その際に、目的化合物を塩として得ることもできる。使用される酸は、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸であり得、好適には、塩酸、硫酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸である。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；或は水又は水と上記溶媒との混合溶媒を挙げることができるが、好適には、ハロゲン化炭化水

素類、エーテル類、アルコール類、脂肪酸類又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、エーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジオキサン）、脂肪酸類（特に酢酸）、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）、或は、水又は水と上記溶媒との混合溶媒である。反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常－10℃乃至150℃であり、好適には0℃乃至100℃である。反応時間は、原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常5分乃至48時間であり、好適には10分乃至15時間である。反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物をろ取するか、必要に応じ、適宜中和して、溶媒を留去し、乾燥させるか、又は、反応液を水に注いだり、必要に応じ適宜中和して、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0088】アミノ基の保護基がアルカノイル類、アリールカルボニル類、アルコキシカルボニル類、アルケニルオキシカルボニル類、アリールジカルボニル類、アラキル類又はアラキルオキシカルボニル類である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で塩基で処理することにより除去することができる。使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムｵｰﾌﾞﾄキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム又はエチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；ヒドラジン、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-（N，N-ジメチルアミノ）ピリジン、N，N-ジメチルアニリン、N，N-ジエチルアニリン、1，5-ジアザビシクロ〔4．3．0〕ノナ-5-エン、1，4-ジアザビシクロ〔2．2．2〕オクタン（DABCO）又は1，8-ジアザビシクロ〔5．4．0〕ウンデカ-7-エン（DBU）のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）、アルカリ金属水酸化物

類（特に水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム）、アルカリ金属アルコキシド類（特にナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド又はカリウムｵｰﾌﾞﾄキシド）或は有機塩基類（特にヒドラジン又はメチルアミン）である。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；又は水と上記溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジオキサン）、アルコール類（特にメタノール、エタノール）、又は水と上記溶媒との混合溶媒である。反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常－10℃乃至50℃であり、好適には－5℃乃至10℃である。反応時間は、原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常5分間乃至20時間であり、好適には10分間乃至3時間である。反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物をろ取するか、又は必要に応じて酸で中和した後溶媒を留去し、或いは、反応液に水を注ぎ、水層のpHを調整して生じた析出物をろ取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0089】尚、アミノ基の保護基がｵｰﾌﾞﾄキシカルボニル基の場合には、特に不活性溶媒中で、シリル化合物又はルイス酸と処理することによっても除去することもできる。使用されるシリル化合物としては、例えば、トリメチルシリルクロリド、トリメチルシリルイオダイド又はトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネートを挙げることができ、使用されるルイス酸としては、例えば塩化アルミニウム等を挙げるができる。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶

解するものであれば特に限定はないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；或いは、アセトニトリルのようなニトリル類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン又はクロロホルム）或いはニトリル類（特にアセトニトリル）である。反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常 - 2 0 °C 乃至 1 0 0 °C であり、好適には 0 °C 乃至 5 0 °C である。反応時間は、原料化合物、試薬、溶媒又は反応温度等によって変化するが、通常 1 0 分乃至 1 0 時間であり、好適には 3 0 分乃至 3 時間である。反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物をろ取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0 0 9 0】尚、アミノ基の保護基がアリルオキシカルボニル基の場合は、特に、アラルキル基等の場合の接触還元反応による除去方法と同様に除去することができる。即ちパラジウム、及びトリフェニルホスフィン又はニッケルテトラカルボニルを使用して除去することができる。

【0 0 9 1】アミノ基の保護基が、アラルキル基又は C₁ - C₁₁ アラルキルオキシカルボニル基である場合には、通常、不活性溶媒中で、還元剤と接触（好適には、触媒存在下に接触還元）させることにより除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法を挙げることができる。接触還元による保護基の除去反応の場合に於て、使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン又はシクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；酢酸エチル又は酢酸プロピルのようなエステル類；メタノール、エタノール又は 2 - プロパノールのようなアルコール類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；或いは、これらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、エステル類、アルコール類、脂肪酸類又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）、脂肪酸類（特に蟻酸又は酢酸）或いはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。使用される触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、ロジウム-酸化アル

ミニウム又はパラジウム-硫酸バリウムを挙げることができるが、好適には、パラジウム-炭素又はラネーニッケルである。圧力は、特に限定はないが、通常 1 乃至 1 0 気圧で行なわれ、好適には 1 気圧である。反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される還元剤等によって変化するが、通常 0 °C 乃至 1 0 0 °C であり、好適には 1 0 °C 乃至 5 0 °C である。反応時間は、原料化合物、溶媒、使用される還元剤又は反応温度等によって変化するが、通常 1 5 分乃至 2 4 時間であり、好適には 3 0 分乃至 1 2 時間である。反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、触媒をろ去した後溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物をろ取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0 0 9 2】酸化による除去において使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、アセトンのようなケトン類；ジクロロメタン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；或いは、これらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、ケトン類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類或いはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、ケトン類（特にアセトン）、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、ニトリル類（特にアセトニトリル）、アミド類（特にヘキサメチルホスホロトリアミド）、スルホキシド類（特にジメチルスルホキシド）或いはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。使用される酸化剤は、例えば、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレート（CAN）又は 2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - p - ベンゾキノン（DDQ）であり得、好適には、CAN 又は DDQ である。反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常 0 °C 乃至 1 5 0 °C であり、好適には 1 0 °C 乃至 5 0 °C である。反応時間は、化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常 1 5 分乃至 2 4 時間であり、好適には 3 0 分乃至 1 2 時間である。反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、酸化剤をろ去した後溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物をろ取する

か、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0093】所望の反応（c）である「アミノ基に所望の置換基を導入する反応」は、原料化合物を、不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下（好適には、塩基存在下）、試薬 R^6-Xa （ Xa は、ハロゲン原子（特に弗素原子又は塩素原子）、アルコキシ基（特にメトキシ基又はエトキシ基）を反応させることにより達成される。反応（c）で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド又はN-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類；或いは、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、アルコール類（特にエタノール）である。反応（c）で使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；或いは、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-（N，N-ジメチルアミノ）ピリジン、N，N-ジメチルアニリン、N，N-ジエチルアニリン、1，5-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナ-5-エン、1，4-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタン（DABCO）又は1，8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデカ-7-エン（DBU）のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類（炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）或いは有機塩基類（特にトリエチルアミン）である。反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常1時間乃至48時間であり、好適には5時間乃至15時間である。反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することにより、或は、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

【0094】所望の反応（d）である「エステルの加水分解反応」は、一般に有機合成化学の技術において周知の方法に従い、原料化合物を、不活性溶媒中又は溶媒不存在下、酸又は塩基存在下、加水分解することにより達成されるが、酸による加水分解がより好ましい。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類及び水の混合溶媒であり得、好適には含水メタノール又は含水エタノールである。使用される酸は、例えば、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硝酸、過塩素酸、硫酸又は燐酸等の鉱酸；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸又はp-トルエンスルホン酸のようなスルホン酸；或は、フマル酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、蔞酸又はマレイン酸等のカルボン酸塩であり得、好適には鉱酸（特に塩酸）である。使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；或は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類であり得、好適には水酸化ナトリウムである。反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、酸を用いた反応では、通常、0℃乃至150℃（好適には50℃乃至100℃）であり、塩基を用いた反応では、通常、-10℃乃至50℃（好適には-5℃乃至10℃）である。反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、酸を用いた反応では、通常、通常30分間乃至48時間（好適には3時間乃至10時間）であり、塩基を用いた反応では、通常5分間乃至10時間（好適には10分間乃至3時間）である。反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することにより、或いは、反応終了後、酸（例えば塩酸）を用いて反応液を酸性とし、析出する目的化合物をろ取するか、又は水と混和しない溶

10

20

30

40

50

媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。尚、反応終了後、水性溶媒中、炭酸ガスを通じるか或いは炭酸ナトリウム又は炭酸カリウムを加えることにより、目的化合物の炭酸塩を得ることもできる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製することができる。

【0095】所望の反応（e）である「保護された水酸基の保護基を除去する反応」は、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス、第3版、T. W. グリーン・アンド・P. G. M. ワッツ、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インク [Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wuts; John Wiley & Sons, Inc.] に記載される方法に従い行うことができる。

【0096】水酸基の保護基が、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、テトラヒドロピラン-2-イル基、3-ブロモテトラヒドロピラン-2-イル基、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル基、テトラヒドロチオピラン-2-イル基、4-メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イル基、テトラヒドロフラン-2-イル基、テトラヒドロチオフラン-2-イル基、メトキシメチル基、1, 1-ジメチル-1-メトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、イソプロポキシメチル基、ブトキシメチル基、t-ブトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル基、ビス（2-クロロエトキシ）メチル基、1-エトキシエチル基、1-（イソプロポキシ）エチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基、2-ブロモ-t-ブトキシカルボニル基、2, 2-ジブロモ-t-ブトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、（1-フェニル）ベンジルオキシカルボニル基、9-アンスリルメチルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基又はp-ニトロベンジルオキシカルボニル基である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で酸で処理することにより除去することができる。使用される酸は、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸のような酸であり得、好適には、塩酸、硫酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸である。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化

炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；或は水又は水と上記溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、アルコール類、脂肪酸類又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、エーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジオキサン）、エステル類（特に酢酸エチル）、脂肪酸類（特に酢酸）或は水又は水と上記溶媒との混合溶媒である。反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常-10℃乃至150℃であり、好適には0℃乃至60℃である。反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常5分乃至20時間であり、好適には10分乃至12時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液を適宜中和し、溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出した後、目的化合物を含む有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0097】水酸基の保護基がアルカノイル類、カルボキシ化アルカノイル類、ハロゲノアルカノイル類、アルコキシアルカノイル類、不飽和アルカノイル類、アリールカルボニル類、ハロゲノアリールカルボニル類、アルキル化アリールカルボニル類、カルボキシ化アリールカルボニル類、ニトロ化アリールカルボニル類、アルコキシカルボニル化アリールカルボニル類又はアリール化アリールカルボニル類である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で塩基で処理することにより除去することができる。使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド又はリチウムメトキシドの

ようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム又はエチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；ヒドラジン、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-（N，N-ジメチルアミノ）ピリジン、N，N-ジメチルアニリン、N，N-ジエチルアニリン、1，5-ジアザビシクロ〔4. 3. 0〕ノナ-5-エン、1，4-ジアザビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン（DABCO）又は1，8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカ-7-エン（DBU）のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）、アルカリ金属水酸化物類（特に水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム）、アルカリ金属アルコキシド類（特にナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド又はカリウム-tert-ブトキシド）或は有機塩基類（特にヒドラジン又はメチルアミン）である。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；又は水と上記溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジオキサン）、アルコール類（特にメタノール、エタノール）、又は水と上記溶媒との混合溶媒である。反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常-10℃乃至150℃であり、好適には0℃乃至50℃である。反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常50分間乃至20時間であり、好適には10分間乃至5時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去し、反応液に水を注いだ後、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化

合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0098】水酸基の保護基が、アラルキル基又はアラルキルオキシカルボニル基である場合には、通常、不活性溶媒中で、還元剤と接触（好適には、触媒存在下に接触還元）させることにより除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法が好適である。接触還元による保護基の除去反応の場合において、使用される溶媒は、本反応に
10 関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン又はシクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；酢酸エチル又は酢酸プロピルのようなエステル類；メタノール、エタノール又は2-プロパノールのようなアルコール類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；或いは、これらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、エステル類、アルコール類、脂肪酸類又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒で
20 あり、更に好適には、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）、脂肪酸類（特に蟻酸又は酢酸）、又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。使用される触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、ロジウム-酸化アルミニウム又はパラジウム-硫酸バリウムであり得、好適には、パラジウム-炭素又はラネーニッケルである。圧力は、特に限定はないが、通常1乃至10気圧で行なわれ、好適には1気圧である。反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される還元剤等によって変化するが、通常0℃乃至100℃であり、好適には10℃乃至50℃である。反応時間は、原料化合物、溶媒、使用される還元剤又は反応温度等によって変化するが、通常15分乃至10時間であり、好
30 適には30分乃至3時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、触媒をろ去した後溶媒を留去し、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0099】酸化による除去において使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、アセトンのようなケトン類；ジクロロメタン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N

ージメチルアセトアミド又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、ケトン類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、ケトン類（特にアセトン）、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、ニトリル類（特にアセトニトリル）、アミド類（特にヘキサメチルホスホロトリアミド）、スルホキシド類（特にジメチルスルホキシド）又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。使用される酸化剤は、例えば、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレイト

（CAN）又は2，3－ジクロロー5，6－ジシアノー p－ベンゾキノン（DDQ）であり得、好適には、CAN又はDDQである。反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常0℃乃至150℃であり、好適には10℃乃至50℃である。反応時間は化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常15分乃至24時間であり、好適には30分乃至5時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、酸化剤をろ去した後溶媒を留去し、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0100】水酸基の保護基が、シリル類である場合には、通常、不活性溶媒中で、弗素アニオンを生成する化合物と反応させさせることにより除去する方法が好適である使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；或は、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適にはエーテル類（好適にはテトラヒドロフラン）である。使用される弗素アニオンを生成する化合物は、例えば、弗化テトラブチルアンモニウム、弗化水素酸、弗化水素酸－ピリジン又は弗化カリウムであり得、好適には弗化テトラブチルアンモニウムである。反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－50℃乃至100℃であり、好適には－10℃乃至50℃である。反応時

間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常5分間乃至12時間であり、好適には10分間乃至1時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

【0101】B法は、一般式（4）を有する化合物の製造方法である。

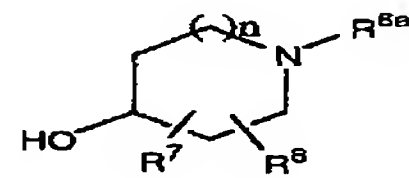
【0102】（第3工程）本工程は、一般式（6）を有する化合物を製造する工程であり、一般式（2）を有する化合物を、不活性溶媒中、ホスフィン類及びアゾ化合物存在下、一般式（5）を有する化合物と縮合させることにより達成される。なお、本工程は、第1工程と同様にして行うことができる。

【0103】（第4工程）

【0104】本工程は、（a）化合物（6）の水酸基の保護基を除去する工程、及び、（b）（a）工程で得られる化合物と、一般式（7）

【0105】

【化8】



(7)

〔式中、R^{6a}、R⁷、R⁸及びnは前述と同意義を示す。〕で表される化合物とを縮合させ、一般式（4）を有する化合物を製造する方法である。

【0106】前者（a）は、第2工程（e）と同様に、後者（b）は、第1工程と同様にして行うことができる。

【0107】C法は、一般式（2）を有する化合物を製造する方法である。

【0108】（第5工程）本工程は、一般式（9）で示される化合物を製造する工程であり、式（Ph）。P C R² C H O 〔式中、Phはフェニル基を示し、R²は前述と同意義を示す。〕を有する化合物を、不活性溶媒中、一般式（8）を有する化合物と反応させることにより達成される。

【0109】使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水

素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、
1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロ
ベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエー
テル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、
ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコー
ルジメチルエーテルのようなエーテル類；或いは、アセ
トニトリル、プロピオニトリル又はブチロニトリルのよ
うなニトリル類であり得、好適には、芳香族炭化水素類
(特にベンゼン又はトルエン)である。反応温度は原料
化合物、試薬等によって異なるが、通常 0℃乃至 150℃
であり、好適には 30℃乃至 100℃である。反応時間
は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通
常 10 分間乃至 10 時間であり、好適には 30 分間乃至
5 時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は常法
に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了
後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られ
る。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再
結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製でき
る。

【0110】(第6工程)本工程は、化合物(2)を製
造する工程であり、化合物(9)を、不活性溶媒中、還元
剤存在下、還元することにより達成される。

【0111】使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発
物質をある程度溶解するものであれば特に限定はない
が、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リ
グロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；
ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水
素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、
1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロ
ベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエー
テル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、
ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコー
ルジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、
エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノ
ール又はイソブタノールのようなアルコール類；或い
は、上記溶媒の混合溶媒であり得、還元剤が水素化アル
ミニウム類又はジボランの場合には、脂肪族炭化水素類
(特にヘキサン又はシクロヘキサン)、芳香族炭化水素
類(特にベンゼン、トルエン又はキシレン)或はエーテル
類(特にジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又は
ジオキサン)であり、還元剤が水素化硼素ナトリウムの
場合にはアルコール類(特にメタノール又はエタノール)
又はハロゲン化炭化水素類及びアルコール類の混合
溶媒(特にジクロロメタン及びエタノールの混合溶媒)
である。使用される還元剤は、水素化リチウムアルミニ
ウム若しくは水素化ジイソブチルアルミニウム等のよう
な水素化アルミニウム化合物、水素化硼素ナトリウム又
はジボラン等であり得、好適には水素化硼素ナトリウム
である。尚、還元剤として水素化硼素ナトリウムを用い
る場合、塩化セリウムを触媒として用いることができ

る。反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、
通常-78℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至5
0℃である。反応時間は原料化合物、試薬、反応温度に
よって異なるが、通常10分間乃至12時間であり、好
適には30分間乃至5時間である。反応終了後、本工程
の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取され
る。例えば、反応終了後、溶媒を留去し、得られる残渣
に水を加えた後、水と混和しない溶媒(例えばベンゼ
ン、エーテル、酢酸エチル等)を加えて目的化合物を抽
出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシ
ウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによ
って目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要
ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフ
ィーにより更に精製できる。

【0112】(第7及び8工程)本工程は、一般式(1
1)を有する化合物を製造する工程であり、式 $\text{HCCCH}_2\text{O}-\text{Pr o}$ (式中、Proは前述と同意義を示
す。)を有する化合物を、(第7) 不活性溶媒中又は
溶媒不存在下(好適には、溶媒不存在下)、カテコール
ボランと反応させた後、(第8) 得られた中間体化合
物を、不活性溶媒中、パラジウム触媒及び塩基存在下、
一般式(10)を有する化合物と反応させることにより
達成される。

【0113】第7工程で使用される溶媒は、反応を阻害
せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限
定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプ
タン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化
水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香
族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化
炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジ
クロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；或い
は、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テト
ラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジ
エチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル
類であり得、好適には、脂肪族炭化水素類(特に、ヘキ
サン又は石油エーテル)又は芳香族炭化水素類(特にトル
エン)である。第7工程の反応温度は原料化合物、試
薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であ
り、好適には30℃乃至80℃である。第7工程の反応
時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、
通常10分間乃至10時間であり、好適には30分間乃
至5時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は常
法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終
了後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られ
る。尚、特に精製することなく第8工程に用いることも
できる。

【0114】第8工程で使用される溶媒は、反応を阻害
せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限
定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプ
タン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化

水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；或は上記有機溶媒の混合溶媒であり得、好適には、芳香族炭化水素類（特にトルエン）である。第8工程で使用されるパラジウム触媒は、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、塩化パラジウムビス（トリフェニルホスフィン）錯体、塩化パラジウムビス（ジフェニルホスフィノフェロセン）錯体又は酢酸パラジウムビス（トリフェニルホスフィン）等のパラジウムホスフィン錯体；或いは、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムクロロホルム錯体、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、酢酸パラジウム又はパイアリルパラジウムクロリド2量体であり得、好適には、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、塩化パラジウムビス（トリフェニルホスフィン）錯体又は塩化パラジウムビス（ジフェニルホスフィノフェロセン）錯体であり、更に好適にはテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムである。第8工程で使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；或いは、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-（N，N-ジメチルアミノ）ピリジン、N，N-ジメチルアニリン、N，N-ジエチルアニリン、1，5-ジアザビシクロ〔4．3．0〕ノナ-5-エン、1，4-ジアザビシクロ〔2．2．2〕オクタン（DABCO）又は1，8-ジアザビシクロ〔5．4．0〕ウンデカ-7-エン（DBU）のような有機アミン類であり得、好適には、アルカリ金属アルコキシド類（特にナトリウムエトキシド）である。第8工程の反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常0℃乃至150℃であり、好適には50℃乃至120℃である。本工程の反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至10時間であり、好適には30分間乃至5時間である。反応終了後、第8工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層

を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

【0115】（第9工程）第9工程は、化合物（2）を製造する工程であり、化合物（11）の水酸基の保護基を除去することにより達成され、第2工程の反応（e）と同様の条件下で行うことができる。

【0116】（第10工程）第10工程は、一般式（14）を有する化合物を製造する工程であり、一般式（12）を有する化合物に於いて、Xが脱離基を示す場合、（a）一般式（13）で示される化合物

【0117】

【化9】



(13)

〔式中、R^{6b}、R⁷、R⁸及びnは前述と同意義を示す。〕を、不活性溶媒中、塩基存在下、化合物（12）と反応させるか、又は、化合物（12）に於いて、Xが水酸基を示す場合、（b）前述の一般式（13）を、不活性溶媒中で、ホスフィン類とアゾ化合物の存在下、化合物（12）と脱水縮合させることにより達成される。

【0118】なお、本工程は、第1工程と同様にして行なうことができる。

【0119】（a）法：本工程で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド又はN-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類；或いは、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適にはアミド類（特に、N，N-ジメチルホルムアミド又はN，N-ジメチルアセトアミド）である。本工程で使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸

水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；酢酸ナトリウムのようなアルカリ金属酢酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ピリジン、4-(*N*, *N*-ジメチルアミノ)ピリジン、*N*, *N*-ジメチルアニリン、*N*, *N*-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)又は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機塩基類；メチルリチウム、エチルリチウム又はブチルリチウムのようなアルキルリチウム類；或いは、リチウムジイソプロピルアミド又はリチウムジシクロヘキシルアミドのようなリチウムアルキルアミド類であり得、好適にはアルカリ金属水素化物類（特に水素化リチウム若しくは水素化ナトリウム）、金属アルコキシド類（特にナトリウムメトキシド）又はアルキルリチウム類（特にブチルリチウム）である。本工程の反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には-5℃乃至50℃である。本工程の反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常5分間乃至24時間であり、好適には10分間乃至12時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加えた後、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

【0120】（第11工程）本工程は、一般式(15)を有する化合物を製造する方法であり、 R^{6b} が一般式(17)中の R^{6a} と異なる置換基である場合に行われる工程である。

【0121】アミノ基の保護基の脱保護は、前述した第2工程(b)に準じて行うことができる。

【0122】なお、本工程は、 R^{6b} が一般式(17)中の R^{6a} と同じ置換基である場合には省略される。

【0123】（第12工程）本工程は、一般式(16)を有する化合物を製造する方法であり、一般式(15)を有する化合物に、(1)不活性溶媒中、試薬 R^6-Xa (Xa は、ハロゲン原子（特に塩素又は臭素原子）、アルコキシ基（特にメトキシ又はエトキシ基）

を、塩基の存在下、反応させるか、(2)不活性溶媒中、試薬 R^6-Xa (Xa は、ハロゲン原子（特に塩素又は臭素原子）、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基)を、パラジウム触媒、ホスフィン類及び塩基の存在下、反応させるか、又は、(3)不活性溶媒中、炭素数1乃至6個の鎖状ケトン又は、炭素数3乃至8個の環状ケトン、酢酸及びシアン化3水素化ホウ素ナトリウム又は水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム存在下、反応させる、の、いずれかの方法により行われる。

【0124】なお、本工程は、第11工程を省略した場合は、省略される。

【0125】反応(1)は、前述した第2工程(c)に準じて行うことができる。

【0126】反応(2)で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；或は上記有機溶媒の混合溶媒であり得、好適には、芳香族炭化水素類（特にトルエン）である。使用されるパラジウム触媒は、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、塩化パラジウムビス(トリフェニルホスフィン)錯体、塩化パラジウムビス(ジフェニルホスフィノフェロセン)錯体又は酢酸パラジウムビス(トリフェニルホスフィン)等のパラジウムホスフィン錯体；或いは、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、酢酸パラジウム又はパイアリルパラジウムクロリド2量体であり得、好適には酢酸パラジウム又は、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムである。使用されるホスフィン類は、例えば、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリ *t*-ブチルホスフィン、トリペンチルホスフィン又はトリヘキシルホスフィン等のトリ C_1-C_6 アルキルホスフィン；トリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン等のトリ C_6-C_{10} アリールホスフィン；トリルジフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、トリメシチルホスフィン、トリブチルフェニルホスフィン又はトリ-6-エチル-2-ナフチルホスフィン等の、 C_1-C_6 アルキルを置換基として有してもよいトリ C_6-C_{10} アリールホスフィン；或は2-(ジ *t*-ブチルホスフ

イノ) ビフェニル、2- (ジシクロヘキシルホスフィノ) ビフェニル又は、2- (ジシクロヘキシルホスフィノ) - 2' - (N、N-ジメチルアミノ) ビフェニル等であり得、好適にはトリ t-ブチルホスフィン、2- (ジ t-ブチルホスフィノ) ビフェニル、2- (ジシクロヘキシルホスフィノ) ビフェニル又は、2- (ジシクロヘキシルホスフィノ) - 2' - (N、N-ジメチルアミノ) ビフェニルである。使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム t-ブトキシド、カリウム t-ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；或いは、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4- (N、N-ジメチルアミノ) ピリジン、N、N-ジメチルアニリン、N、N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (DABCO) 又は1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン (DBU) のような有機アミン類であり得、好適には、アルカリ金属アルコキシド類 (特にナトリウム t-ブトキシド) である。反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常0℃乃至150℃であり、好適には50℃乃至100℃である。反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常30分間乃至24時間であり、好適には1時間乃至5時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

【0127】反応 (3) で使用される炭素数1乃至6個の鎖状ケトンとしては、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、プロパン-1-オン、プロパン-2-オン (アセトン)、ブタン-2-オン、ペンタン-2-オン、ヘキサン-2-オン等が挙げられ、好適には、アセトンであり、炭素数3乃至8個の環状ケトンとしては、シクロプロパノン、シクロブタノン、シクロペンタノン、シクロヘキサノン、シクロヘプタノン、シクロオクタノン、が挙げられ、好適にはシクロペンタノンである。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロ

ゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド又はN-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；或は上記有機溶媒の混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類 (特にジクロロメタン)、アルコール類 (メタノール又はエタノール) 或いはそれらの混合溶媒 (特にジクロロメタン及びメタノールの混合溶媒) である。反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至150℃であり、好適には0℃乃至100℃である。反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至24時間であり、好適には1時間乃至12時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒 (例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等) を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

【0128】また、本工程は、第11工程を省略した場合は、省略される。

【0129】(第13工程) 本工程は、化合物 (17) を製造する工程であり、化合物 (14) 又は化合物 (16) を、(1) 不活性溶媒中、1気圧乃至5気圧の水素雰囲気下 (好適には1気圧)、接触還元触媒を用いて還元するか、或いは、(2) 金属粉存在下、酢酸中で攪拌する等により、通常、有機化学的に既知なニトロ基のアミノ基への還元法を適用することにより達成される。

【0130】接触還元 に於て使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール

類；或いは、それらの混合溶媒であり得、好適にはアルコール類（特にメタノール）又はエーテル類及びアルコール類の混合溶媒（特にテトラヒドロフラン及びメタノール又はエタノールの混合溶媒）である。使用される接触還元触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム黒、パラジウム－炭素、水酸化パラジウム、水酸化パラジウム－炭素、ラネーニッケル、ロジウム－酸化アルミニウム、パラジウム－硫酸バリウム、酸化白金又は白金黒であり得、好適には、パラジウム－炭素である。反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－10℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至10時間であり、好適には30分間乃至6時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、触媒をろ去した後、ろ液を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

【0131】また、金属粉を用いた還元に於て使用される溶媒は、酢酸、塩酸水、水、アルコール又は水に溶解する有機溶媒との混合物であり得、好適には酢酸である。使用される金属粉は、例えば、亜鉛粉、錫粉又は鉄粉であり得、好適には亜鉛粉又は錫粉である。反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－10℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至10時間であり、好適には30分間乃至3時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、不溶物をろ去した後、ろ液を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

【0132】（第14工程）本工程は、一般式（3）を有する化合物を製造する工程であり、化合物（17）を、不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下（好適には塩基存在下）、一般式R³・—Xa（式中、R³・は前述と同意義を示し、Xaは脱離基を示す）を有する化合物と反応させることにより達成される。

【0133】使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、

ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド又はN－メチル－2－ピロリジノンのようなアミド類；或いは、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、エーテル類（ジエチルエーテル若しくはテトラヒドロフラン）又はアミド類（特にN，N－ジメチルホルムアミド）である。使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt－ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリン、ピリジン、4－（N，N－ジメチルアミノ）ピリジン、N，N－ジメチルアニリン、N，N－ジエチルアニリン、1，5－ジアザビシクロ〔4．3．0〕ノナ－5－エン、1，4－ジアザビシクロ〔2．2．2〕オクタン（DABCO）又は1，8－ジアザビシクロ〔5．4．0〕ウンデカー7－エン（DBU）のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）、アルカリ金属重炭酸塩類（特に炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウム）或いはアルカリ金属水素化物類（特に水素化リチウム又は水素化ナトリウム）である。反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－10℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至24時間であり、好適には1時間乃至12時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

【0134】本発明の原料化合物（5）、（7）、（8）及び（12）等は、公知であるか又は公知の方法

10

20

30

40

50

に従って容易に製造される。〔例えば、バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ、第 8 巻、第 2 7 7 頁（1 9 9 8 年）[Bioorg. Med. Chem. Lett., 8, 277 (1998)]、テトラヘドロン・レターズ、第 3 7 巻、第 6 4 3 9 頁（1 9 9 6 年）[Tetrahedron Letters, 37, 6439 (1996)]等〕。

【0 1 3 5】本発明のイオントフォレーシス用組成物は、一般式（1）を有するベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する組成物であり、その剤形は、皮膚に適用した薬剤がイオントフォレーシスの効果により、吸収されて薬理効果を生じるものであれば、特に限定はないが、例えば、液剤、硬膏剤、軟膏剤、リニメント剤又はローション剤等を挙げることができ、好適には、硬膏剤である。

【0 1 3 6】本発明のイオントフォレーシス用組成物は、通常の外用剤に使用される油性基剤、水溶性基剤、粘着剤、ゲル基剤又は油性基剤及び水溶性基剤に界面活性剤を加えた乳剤性基剤を含有してもよい。

【0 1 3 7】油性基剤としては、例えば、綿実油、胡麻油又はオリーブ油等の植物油；カルナバワックス又は蜜ロウ等のロウ類；白色ワセリン、流動パラフィン又はプラスチックベース等の高級炭化水素類；ステアリン酸又はパルミチン酸などの脂肪酸及びそれらのエステル類；セタノール等の高級アルコール類；或いは、シリコンフルイド又はシリコンゴム等のシリコン類等を挙げることができる。

【0 1 3 8】水溶性基剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー若しくはセルロース誘導体等の溶液又は高分子ハイドロゲル；ポリエチレングリコール（局方マクロゴール）又はポリエチレングリコールーポリプロピレングリコール共重合体；或いは、プロピレングリコール、1，3－ブチレングリコール、エタノール又はグリセリン等を挙げることができ、好適には、プロピレングリコール又はグリセリンである。

【0 1 3 9】粘着剤としては、メタアクリル酸エステル共重合体、天然ゴム系粘着剤又は合成イソプレンなどの合成ゴム系粘着剤；或いは、シリコンポリマー系粘着剤等をあげることができる。

【0 1 4 0】ゲル基剤としては、例えば、ポリアクリル酸、カーボポール、ポリアスパラギン酸、ポリグルタミン酸、ヒアルロン酸、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアセトアミド、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、キトサン、ポリ－L－リジン、ポリアリルアミン、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、カラギーナン、トラガントガム、アガロース、水酸化アルミニウム又はケイ酸等を挙げることができ、好適には、ポリビニルピロリドン又はポリビニルアセトアミドであり、これらゲル基剤は、紫外線照射、ガンマ線照射又は架橋剤を添加することによって架橋処理

を施すことができ、その架橋剤としては、アルミニウムグリシネート又はグルタルアルデヒド等を挙げることができる。

【0 1 4 1】乳剤性基剤に用いられる界面活性剤としては、例えば、脂肪酸、サポニン、脂肪酸サルコシド、アルコール硫酸エステル又はアルコール燐酸エステル等の陰イオン界面活性剤；4 級アンモニウム塩又は複素環アミン等の陽イオン界面活性剤；アルキルベタイン又はリゾレシチン等の両性界面活性剤；或いは、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル又はショ糖脂肪酸エステル等の非イオン界面活性剤等を挙げることができる。

【0 1 4 2】本発明のイオントフォレーシス用組成物は、必要に応じて、通常使用される添加剤、例えば、界面活性剤、増粘剤、安定化剤、p H 調整剤及び／又は保存剤等を含んでもよい。

【0 1 4 3】界面活性剤としては、脂肪酸、サポニン、脂肪酸サルコシド、アルコール硫酸エステル又はアルコール燐酸エステル等の陰イオン界面活性剤；4 級アンモニウム塩又は複素環アミン等の陽イオン界面活性剤；或いは、アルキルベタイン又はリゾレシチン等の両性界面活性剤；ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル又はショ糖脂肪酸エステル等の非イオン界面活性剤等を挙げることができる。

【0 1 4 4】増粘剤としては、カルボキシメチルセルロース等のセルロース誘導体；ポリアクリル酸又はメトキシメチレン無水マレイン酸共重合体などのポリカルボン酸；或いは、ポリビニルピロリドン又はポリビニルアルコール等の非イオン水溶性高分子等を挙げることができる。

【0 1 4 5】安定化剤としては、通常使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、アスコルビン酸又はピロ亜硫酸ナトリウム等の抗酸化剤；或いは、EDTA 等のキレート剤である。

【0 1 4 6】p H 調整剤としては、通常使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、燐酸塩緩衝剤又はクエン酸緩衝液である。

【0 1 4 7】保存剤としては、通常使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、パラベン類や塩化ベンザルコニウム又は塩化ベンゼトニウム等のアルキル 4 級アンモニウム塩である。

【0 1 4 8】本発明のイオントフォレーシス用組成物を、イオントフォレーシス装置に使用する場合に使用される電極としては、導電性のある物質であればいかなるものでもよく、例えば、白金、カーボン、銀／塩化銀電極、或いは、ポリアセチレンやポリピロール等の導電性高分子等が挙げられるが、銀／塩化銀電極が好適である。

【0 1 4 9】本発明のイオントフォレーシス用組成物

を、イオントフォレーシス装置に使用する場合の電源装置としては、特に制限はなく、直流型、パルス型又はパルス脱分極型等何れも使用することができ、また、電流値はあらかじめ固定されていてもよいし、時間と共に変化させてもよい。

【 0 1 5 0 】本発明のイオントフォレーシス用組成物は、前記の各種基剤、粘着剤又はその他必要に応じて添加される添加物を使用して、常法により調製することができるが、液剤、リニメント剤及びローション剤を調製する場合、ベンズアミジン誘導体を水及びプロピレングリコール、1，3－ブチレングリコール、エタノール又はグリセリン等を含む溶剤中に、単に溶解又は分散させることによって得ることができ、必要に応じて上記添加剤を加えることができる。

【 0 1 5 1 】軟膏剤を調製する場合、ベンズアミジン誘導体を、上記水溶性基剤、上記油性基剤及び／又は水、植物油等の当該技術分野で通常用いられる溶剤と混合し、必要に応じて界面活性剤を加えて乳化処理を施すことにより得ることができ、さらに必要であれば、前記添加剤を加えることができる。

【 0 1 5 2 】硬膏剤の場合、（１）ベンズアミジン誘導体及び所望の上記添加剤を含有する溶液を、上記粘着剤とともに、ポリエチレン、ポリエステル、ポリアクリロニトリル、ポリ塩化ビニルなど皮膚貼付剤に汎用されるフィルム基剤上に塗布することにより、又は、（２）

ベンズアミジン誘導体及び上記ゲル基剤を含有する溶液（必要であれば前記添加剤を含有していてもよい）を型に流し込み、必要に応じて架橋処理することにより、得ることができる。また、ゲルは乾燥させて保存し、用時含浸させて使用することもできる。

【 0 1 5 3 】本発明のイオントフォレーシス用組成物に含有されるベンズアミジン誘導体は、成人 1 回当たり、上限は 1000 mg（好適には、500 mg、さらに好適には、100 mg）であり、下限は 0.01 mg（好適には、1 mg、さらに好適には、10 mg）であり、1 日 1 回乃至 10 回、種々の持続時間で局所に投与される。

【 0 1 5 4 】本発明のイオントフォレーシス用組成物を、液剤、ローション剤及び軟膏剤として使用する場合、直接皮膚に投与してもよいし、リント布やガーゼなどに染み込ませて皮膚に投与してもよく、また、硬膏剤として使用する場合、そのまま貼付してもよいし、リント布、ガーゼ、粘着テープ等のバックングフィルムに塗

布したものを皮膚に投与してもよい。

【 0 1 5 5 】本発明のイオントフォレーシス用組成物を用いてイオントフォレーシスにより薬物の投与を行なう際には、上記電源装置及び上記電極等を含むイオントフォレーシス装置に、上記剤形のイオントフォレーシス用組成物を適用して使用する。

【 0 1 5 6 】本発明のイオントフォレーシス用組成物の投与部位は、特に制限は無く、適応疾患や有効成分の薬理学的あるいは薬物速度論的特性に応じて適宜選択することができ、例えば、胸部、腹部、背部、腕の皮膚等を挙げることができる。

【 0 1 5 7 】

【実施例】以下に、実施例、比較例、試験例、製造例及び参考例を挙げて、本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【 0 1 5 8 】実施例 1

製造例の各化合物を 5 mg/ml の濃度で精製水に溶解させ、水酸化ナトリウムで pH を 5 に調整し、経皮投与液剤を得た。

【 0 1 5 9 】実施例 2

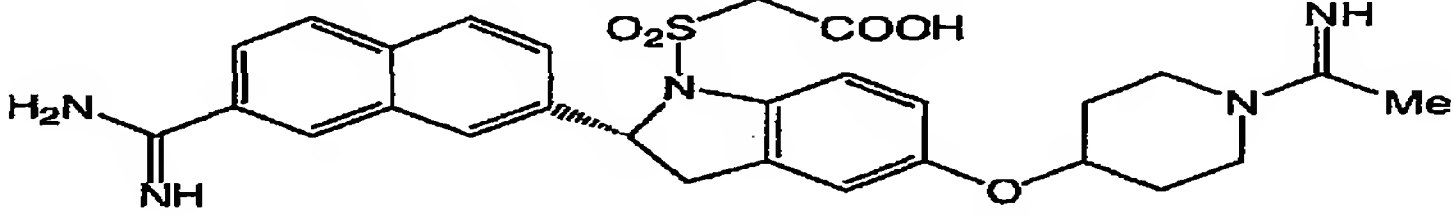
製造例の各化合物 100 mg 及びクエン酸 50 mg を精製水 6.25 g に溶解させ、1 液を得た。次に、アルミニウムグリシネート 100 mg 及びポリビニルアセトアミド 0.5 g を局方濃グリセリン 3 g 中に分散させ、2 液を得た。1 液を少量ずつ 2 液に添加し、均一に攪拌した後、直径 9 cm のガラス製シャーレに流し込み、室温下 1 日静置し、経皮投与ゲル製剤を得た。本ゲル製剤に、銀の薄膜に銀のリード線を熔着した電極を軽く押し付けて接着した。一方、塩化銀を加熱融解させた中に銀線を浸して引き上げ放冷して固化させることにより陰極側の電極を作成した。前記の経皮投与ゲル製剤と同様に化合物は含有しないゲルを調製し、これに陰極用電極を接着した。化合物を含んだ経皮投与ゲル製剤に銀電極を接着したものと、化合物を含まないゲルに塩化銀被覆銀線電極を接着したものを、各々電源装置の陽極と陰極に結合することによって、イオントフォレーシス投与システムを完成した。

【 0 1 6 0 】比較例 1

下記 2 化合物（化合物 A 及び化合物 B）を 5 mg/ml の濃度で精製水に溶解させ、水酸化ナトリウムで pH を 5 に調整し、経皮投与液剤を得た。

【 0 1 6 1 】

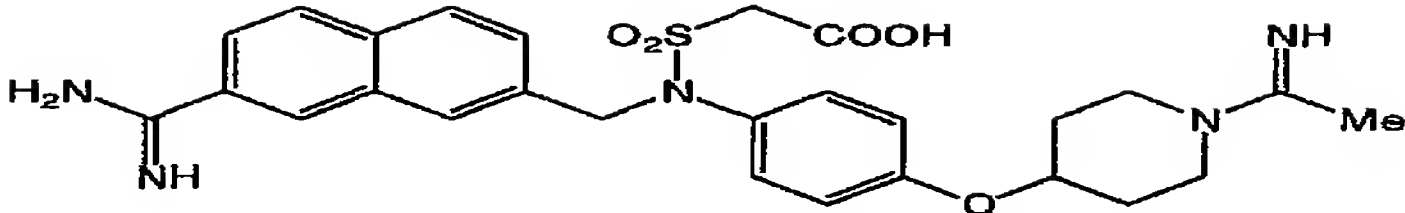
【化 1 0 】



【化 1 1 】

化合物 A

【 0 1 6 2 】



化合物 B

【 0 1 6 3 】 化合物 A は、WO 01/02356 に開示されており、化合物 B は、WO 96/16940 に開示されている。

【 0 1 6 4 】 試験例 1

皮膚透過性

図 1 に示した実験装置を用いて、実施例 1 で調製した経皮投与液剤からのイオントホレシス皮膚透過性を評価した。セルは＋極チャンバー、－極チャンバー、およびレセプターチャンバーの 3 つのチャンバーから構成されており、ヘアレスマウス腹部より摘出した皮膚を、＋極チャンバー、－極チャンバーが皮膚の表側、レセプターチャンバーが皮膚の裏側に位置するように装着した。セルのレセプターチャンバーは恒温水を還流することにより 37 °C に保温した。レセプターチャンバーの流入口より 3 3 mM の等張リン酸緩衝液 (pH 7.2、0.13M NaCl 添加) をペリスタルティックポンプにて注入し、流出口より出てきた液をフラクションコレクターに送液した。また、レ

セプターチャンバー内はマグネティックスターラーにて常時攪拌した。このような構成の装置において、＋極チャンバー内に経皮投与液剤を、また－極チャンバー内にはレセプターチャンバーと同じ等張リン酸緩衝液を入れ、＋極チャンバー内に銀ワイヤー電極を、－極チャンバー内には塩化銀コーティングした銀ワイヤー電極を装着し、両電極を定電流電源装置に接続して、皮膚を流れる電流が 131 μA/cm² となるように直流電流を通電した。通電開始時を時間ゼロとして、1.5 時間毎に、レセプターチャンバーから流出してくる液を試験管に分取し、各採取液中の薬物濃度を HPLC にて定量した。時間 t における定量値 C_t と、レセプターチャンバーの体積 V_r、レセプター液の流速 q を用いて式 (1) により、1.5 時間毎の累積皮膚透過量 Q_t を算出した。

【 0 1 6 5 】

【 数 1 】

$$Q_t = \frac{\sum_{i=1}^t \{q \times C_i\} + \frac{C_t + C_{t+1}}{2}}{S} \quad (1)$$

Q_t を時間に対してプロットすると、図 2 のようにある時間以降は直線となる。この直線部分の傾きから皮膚透過速度 (flux) を、また直線部分を時間軸へ外挿した切片からラグタイム (lag time) を算出した。得られた結果を表 1 に示す。

【 0 1 6 6 】

【 表 1 】

製造例	flux (μg/hr/cm ²)	lag time(hr)
5 4	4 7 ± 9	5 ± 1
6 0	8 6 ± 1 1	4 ± 1
6 6	4 6 ± 7	4 ± 0. 5
7 2	8 7 ± 1 6	4 ± 1
9 4	5 2 ± 1 0	4 ± 1
9 8	6 7 ± 9	5 ± 1
1 0 2	3 7 ± 1	6 ± 1
1 0 3	6 5 ± 1 1	4 ± 1
1 0 5	6 5 ± 2 4	6 ± 4
1 1 0	7 8 ± 1 0	4 ± 1
1 3 1	8 4 ± 8	5 ± 1

1 3 2	7 4 ± 1 1	6 ± 0. 4
1 4 3	8 5 ± 1 6	5 ± 1
1 4 7	7 3 ± 1 1	5 ± 1
1 5 1	7 6 ± 2 1	3 ± 3

比較例 1	2 ± 0. 4	7 ± 1
比較例 2	2 2 ± 6	6 ± 0. 0 3

【 0 1 6 7 】 試験例 2

皮膚透過性

試験例 1 と同様に、図 1 に示した実験装置を用いて、実施例 1 で調製した経皮投与液剤からのイオントホレシス皮膚透過性を評価した。尚、皮膚を流れる電流は、100 μA/cm² となるように直流電流を通電した。得られた結果を表 2 に示す。

【 0 1 6 8 】

【 表 2 】

製造例	flux (μg/hr/cm ²)	lag time(hr)
1 5 7	6 8 ± 4	6 ± 0. 4

1 5 9	5 7 ± 2	6 ± 1
1 6 1	7 7 ± 5	5 ± 1
1 6 3	9 0 ± 7	6 ± 1

【 0 1 6 9 】製造例の化合物は、比較例の化合物と比べて、同じイオントホレシス条件下で、より高い皮膚透過性を示した。

【 0 1 7 0 】製造例 1

N－〔 3－（ 3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル〕－N－〔 3－クロロ－4－（ 1－メチルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 7 で得られた N－〔 3－クロロ－4－（ 1－メチルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル〕－N－〔 3－（ 3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル（ 9 3 8 m g ）をジクロロメタン（ 3 0 m l ）及びエタノール（ 1 5 m l ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（ 2 0 m l ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（ 1 8 9 m g を水 1 0 m l に溶解）及び 2 8 % アンモニア水（ 0 . 3 5 m l ）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C （ YMC-Pack ODS-A； YMC、溶出溶媒： 2 2 % アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 8 4 1 m g （収率 7 7 % ）を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR（ 500 MHz， DMSO-d₆） δ ppm： 1. 22（ 3H， t， J=7. 0）， 1. 90-2. 08（ 2H， m）， 2. 14-2. 26（ 2H， m）， 2. 74（ 3H， m）， 3. 00-3. 10（ 2H， m）， 3. 32（ 1H， m）， 3. 40-3. 50（ 1H， m）， 4. 19（ 2H， q， J=7. 0）， 4. 41（ 2H， s）， 4. 47（ 2H， d， J=6. 0）， 4. 62及び 4. 87（計 1H， 各 m）， 6. 44（ 1H， dt， J=16. 0， 6. 0）， 6. 58（ 1H， d， J=16. 0）， 7. 31（ 1H， t， J=9. 0）， 7. 41（ 1H， m）， 7. 55（ 1H， t， J=8. 0）， 7. 60（ 1H， m）， 7. 69（ 1H， d， J=8. 0）， 7. 73（ 1H， d， J=8. 0）， 7. 89（ 1H， s）； IR（ KBr， cm⁻¹）： 1737， 1675， 1352， 1156.

【 0 1 7 1 】製造例 2

N－〔 3－（ 3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル〕－N－〔 3－クロロ－4－（ 1－メチルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル〕スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 1 で得られた N－〔 3－（ 3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル〕－N－〔 3－クロロ－4－（ 1－メチルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩（ 4 3 5 m g ）を 3 N 塩酸（ 2 0 m l ）に溶解し、 6 0 °C で 6 . 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下

濃縮し、残渣を分取 H P L C （ YMC-Pack ODS-A； YMC、溶出溶媒： 1 3 % アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸（ 1 . 0 0 m l ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 2 4 3 m g （収率 5 9 % ）を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR（ 500 MHz， DMSO-d₆） δ ppm： 1. 94及び 2. 03（計 2 H， 各 m）， 2. 19（ 2H， m）， 2. 74（ 3H， m）， 3. 00-3. 10（ 2 H， m）， 3. 30-3. 50（ 2H， m）， 4. 28（ 2H， s）， 4. 47（ 2H， d， J=6. 0）， 4. 61及び 4. 87（計 1H， 各 m）， 6. 44（ 1H， dt， J=16. 0， 6. 0）， 6. 58（ 1H， d， J=16. 0）， 7. 31（ 1H， m）， 7. 41（ 1H， m）， 7. 55（ 1H， t， J=8. 0）， 7. 60（ 1H， m）， 7. 69（ 1H， d， J=8. 0）， 7. 73（ 1H， d， J=8. 0）， 7. 88（ 1 H， s）； IR（ KBr， cm⁻¹）： 1732， 1676， 1348， 1155.

【 0 1 7 2 】製造例 3

N－〔 3－（ 3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル〕－N－〔 3－クロロ－4－（ 1－エチルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 1 3 で得られた N－〔 3－クロロ－4－（ 1－エチルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル〕－N－〔 3－（ 3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル（ 1 2 4 0 m g ）をジクロロメタン（ 3 0 m l ）及びエタノール（ 1 5 m l ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 7 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（ 2 0 m l ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（ 2 4 3 m g を水 1 0 m l に溶解）及び 2 8 % アンモニア水（ 0 . 4 1 m l ）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C （ YMC-Pack ODS-A； YMC、溶出溶媒： 2 2 % アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 8 0 7 m g （収率 5 6 % ）を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR（ 500 MHz， DMSO-d₆） δ ppm： 1. 22（ 3H， t， J=7. 0）， 1. 26（ 3H， t， J=7. 0）， 1. 92-2. 08（ 2H， m）， 2. 21（ 2H， m）， 2. 99（ 2H， m）， 3. 09（ 2H， m）， 3. 36及び 3. 50（計 2H， 各 m）， 4. 19（ 2H， q， J=7. 0）， 4. 41（ 2H， s）， 4. 47（ 2H， d， J=6. 0）， 4. 64及び 4. 90（計 1H， 各 m）， 6. 44（ 1H， dt， J=16. 0， 6. 0）， 6. 58（ 1H， d， J=16. 0）， 7. 31（ 1H， m）， 7. 41（ 1H， m）， 7. 55（ 1H， t， J=8. 0）， 7. 60（ 1H， m）， 7. 68（ 1H， d， J=8. 0）， 7. 73（ 1H， d， J=8. 0）， 7. 88（ 1H， s）； IR（ KBr， cm⁻¹）： 1738， 1675， 1353， 1155.

【 0 1 7 3 】製造例 4

N－〔 3－（ 3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル〕－N－〔 3－クロロ－4－（ 1－エチルピペ

リジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 3 で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル)-2- (E)-プロペニル]-N- [3-クロロ-4- (1-エチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (4 0 0 m g) を 3 N 塩酸 (2 0 m l) に溶解し、6 0 °C で 4 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 1 5 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (1. 0 0 m l) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 3 2 4 m g (収率 8 5 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.24 (3H, t, J=7.5), 1.98 (2H, m), 2.18 (2H, m), 3.05 (2H, m), 3.00-3.50 (4H, m), 4.15 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.75 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.29 (1H, d, J=9.0), 7.43 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.62 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1731, 1676, 1348, 1154.

【0 1 7 4】製造例 5

N- [3- (3-アミジノフェニル)-2- (E)-プロペニル]-N- [3-クロロ-4- (1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 1 7 で得られた N- [3-クロロ-4- (1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル]-N- [3- (3-シアノフェニル)-2- (E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1 1 7 1 m g) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (1 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 7 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (2 2 4 m g を水 1 0 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0. 4 2 m l) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 2 5 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 9 0 4 m g (収率 6 7 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.28 (6H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.18-2.36 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.22-3.52 (3H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, m), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.66 及び 4.95 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0),

6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s);
IR (KBr, cm⁻¹): 1738, 1675, 1353, 1156.

【0 1 7 5】製造例 6

N- [3- (3-アミジノフェニル)-2- (E)-プロペニル]-N- [3-クロロ-4- (1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 5 で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル)-2- (E)-プロペニル]-N- [3-クロロ-4- (1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (6 1 5 m g) を 3 N 塩酸 (2 0 m l) に溶解し、6 0 °C で 4 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 1 7 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (1. 0 0 m l) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 4 3 3 m g (収率 7 4 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.22 (6H, d, J=6.5), 1.97 (2H, m), 2.18 (2H, m), 2.90-3.40 (5H, m), 3.99 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.75 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.46 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.65 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s);
IR (KBr, cm⁻¹): 1677, 1344, 1151.

【0 1 7 6】製造例 7

N- [3- (3-アミジノフェニル)-2- (E)-プロペニル]-N- [4- (1-ブチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 2 1 で得られた N- [4- (1-ブチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N- [3- (3-シアノフェニル)-2- (E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1 1 7 7 m g) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (1 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (2 1 9 m g を水 1 0 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0. 4 1 m l) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 2 7 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 7 4 2 m g

(収率 5 5 %) を無色無定形固体として得た。
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 0.93 (3H, t, J=7.5), 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.32 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.90-2.08 (2H, m), 2.15-2.28 (2H, m), 2.95-3.10 (4H, m), 3.35-3.58 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.63及び4.88 (計1H, 各m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;
IR (KBr, cm⁻¹) : 1738, 1675, 1353, 1156.

【 0 1 7 7 】 製造例 8
N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (1 - ブチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 7 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (1 - ブチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (6 0 0 m g) を 3 N 塩酸 (2 0 m l) に溶解し、 6 0 ° C で 4 . 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 2 0 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (1 . 0 0 m l) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 4 5 0 m g (収率 7 8 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 0.90 (3H, t, J=7.5), 1.31 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.13 (2H, m), 2.87 (2H, m), 2.90-3.20 (4H, m), 4.03 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.70 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.45 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.64 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;
IR (KBr, cm⁻¹) : 1676, 1347, 1153.

【 0 1 7 8 】 製造例 9
N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 2 5 で得られた N - [4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1 5 3 1 m g) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (1 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アン

モニウム水溶液 (2 3 3 m g を水 1 0 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0 . 4 0 m l) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 3 0 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 9 3 1 m g (収率 5 3 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.94-2.05 (2H, m), 2.16-2.28 (2H, m), 3.01 (2H, m), 3.24-3.44 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.31 (2H, m), 4.40 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.59 及び 4.88 (計1H, 各m), 6.42 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, m), 7.43-7.51 (3H, m), 7.52-7.59 (2H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;
IR (KBr, cm⁻¹) : 1738, 1675, 1353, 1155.

【 0 1 7 9 】 製造例 1 0
N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 9 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (7 3 1 m g) を 3 N 塩酸 (3 0 m l) に溶解し、 6 0 ° C で 6 . 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 2 0 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (1 . 0 0 m l) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 5 4 7 m g (収率 8 7 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.90-2.08 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.92-3.02 (2H, m), 3.20-3.50 (2H, m), 4.20-4.38 (2H, m), 4.25 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.61 及び 4.83 (計1H, 各m), 6.42 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40-7.50 (3H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.55-7.65 (3H, m), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, s) ;
IR (KBr, cm⁻¹) : 1732, 1675, 1349, 1154.

【 0 1 8 0 】 製造例 1 1
N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1 - フェネチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイ

ル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 2 9 で得られた N - [3 - クロロ - 4 - (1 - フェネチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1 0 1 3 m g) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (1 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (1 7 4 m g を水 1 0 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0 . 3 3 m l) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 3 0 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 7 8 8 m g (収率 6 8 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.12 (2H, m), 2.19-2.32 (2H, m), 3.02-3.18 (4H, m), 3.24-3.40 (2H, m), 3.49 及び 3.62 (計 2H, 各 m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.65 及び 4.91 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, d t, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.22-7.38 (6H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1738, 1675, 1353, 1156.

【 0 1 8 1 】 製造例 1 2

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1 - フェネチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 1 1 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1 - フェネチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (5 8 8 m g) を 3 N 塩酸 (3 0 m l) に溶解し、6 0 °C で 6 . 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 2 5 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (1 . 0 0 m l) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 4 0 5 m g (収率 7 2 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 2.02 (2H, m), 2.18-2.28 (2H, m), 3.07 (4H, m), 3.20-3.50 (4H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.22-7.39 (6H, m), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1

H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1732, 1675, 1349, 1154.

【 0 1 8 2 】 製造例 1 3

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1 - フェニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 3 3 で得られた N - [3 - クロロ - 4 - (1 - フェニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1 4 4 0 m g) をジクロロメタン (1 8 m l) 及びエタノール (1 8 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (3 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (2 3 3 m g を水 1 0 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0 . 4 9 m l) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 6 0 % アセトニトリル / 水) で精製することにより、無定形固体 9 2 4 m g を得た。この固体 2 5 4 m g をエタノール (6 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0 . 3 1 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 2 7 8 m g (収率 6 1 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.93-2.14 (2H, m), 2.16-2.37 (2H, m), 3.17-3.94 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.21 (1H, m), 7.28-7.64 (4H, m), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.61 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1738, 1675, 1353, 1156.

【 0 1 8 3 】 製造例 1 4

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1 - フェニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 1 3 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1 - フェニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (6 7 6 m g) を 3 N 塩酸 (9 m l) 及びジオキサン (3 m l) の混合溶媒に溶解し、8 0 °C で 6 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 4 0 % アセトニトリル /

水)で精製した。得られた無定形固体を1 N 塩酸(10 ml)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物385 mg(収率53%)を無色無定形固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.88-2.08(2H, m), 2.10-2.32(2H, m), 3.04-3.91(4H, m), 4.28(2H, s), 4.47(2H, d, J=6.0), 4.82(1H, m), 6.44(1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58(1H, d, J=16.0), 7.11(1H, m), 7.26-7.49(4H, m), 7.32(1H, d, J=9.0), 7.42(1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55(1H, t, J=8.0), 7.60(1H, d, J=2.5), 7.68(1H, d, J=8.0), 7.74(1H, d, J=8.0), 7.88(1H, s); IR(KBr, cm⁻¹): 1733, 1676, 1349, 1155.

【0184】製造例15

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

参考例37で得られたN-[3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(1700 mg)をジクロロメタン(30 ml)及びエタノール(15 ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で7時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20 ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(227 mgを水10 mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.42 ml)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4 N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 35%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物950 mg(収率48%)を無色無定形固体として得た。

¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.22(3H, t, J=7.0), 1.84-2.32(4H, m), 2.90-3.68(4H, m), 3.76(3H, s), 4.19(2H, q, J=7.0), 4.30(2H, m), 4.41(2H, s), 4.47(2H, d, J=6.0), 4.63及び4.84(計1H, 各m), 6.43(1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58(1H, d, J=16.0), 7.30(1H, m), 7.40(1H, m), 7.55(1H, t, J=8.0), 7.59(1H, m), 7.68(1H, d, J=8.0), 7.73(1H, d, J=8.0), 7.87(1H, s); IR(KBr, cm⁻¹): 1742, 1675, 1353, 1156.

【0185】製造例16

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-カルボキシメチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩

製造例15で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(810 mg)を3 N 塩酸(30 ml)に溶解し、60℃で15時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物581 mg(収率76%)を無色無定形固体として得た。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.91-2.07(2H, m), 2.14-2.28(2H, m), 3.00-3.90(4H, m), 4.16(2H, s), 4.28(2H, s), 4.47(2H, d, J=6.0), 4.65及び4.84(計1H, 各m), 6.45(1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57(1H, d, J=16.0), 7.32(1H, m), 7.42(1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54(1H, t, J=8.0), 7.60(1H, d, J=2.5), 7.72(2H, m), 7.91(1H, s); IR(KBr, cm⁻¹): 1737, 1676, 1348, 1155.

【0186】製造例17

N-[4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 塩酸塩

参考例39で得られたN-[4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(733 mg)をジクロロメタン(30 ml)及びエタノール(15 ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20 ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(175 mgを水10 mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.22 ml)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4 N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 35%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物488 mg(収率64%)を無色無定形固体として得た。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.23(3H, t, J=7.0), 1.55(1H, m), 1.65(1H, m), 1.84(1H, m), 1.93(1H, m), 2.01(3H, s), 3.28-3.44(2H, m), 3.56-3.72(2H, m), 4.19(2H, q, J=7.0), 4.41(2H, s), 4.46(2H, d, J=6.0), 4.75(1H, m), 6.43(1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58(1H, d, J=16.0), 7.29(1H, d, J=9.0), 7.38(1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55(1H, t, J=8.0), 7.57(1H, d, J=2.5), 7.67(1H, d, J=8.0), 7.73(1

H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1739, 1677, 1354, 1157.

【 0 1 8 7 】 製造例 1 8

N- [4 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸 塩酸塩

製造例 1 7 で得られた N - [4 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 塩酸塩 (3 5 2 m g) を 3 N 塩酸 (2 0 m l) に溶解し、 6 0 ° C で 6 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 2 5 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (0 . 5 0 m l) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1 0 9 m g (収率 3 2 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 1.54 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.83 (1H, m), 1.92 (1H, m), 2.00 (3H, s), 3.30-3.70 (4H, m), 3.83 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.71 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.53 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.48 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52 (1H, t, J=8.0), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=2.5), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, s) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1682, 1345, 1152.

【 0 1 8 8 】 製造例 1 9

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (1 - カルバモイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル 塩酸塩

参考例 4 3 で得られた N - [4 - (1 - カルバモイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1 0 1 5 m g) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (1 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (1 9 4 m g を水 1 0 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0 . 3 6 m l) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 3 0 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 7 3 7 m g (収率 6 6 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.

0), 1.46-1.58 (2H, m), 1.80-1.89 (2H, m), 3.15-3.24 (2H, m), 3.49-3.60 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.68 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.57 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1738, 1675, 1352, 1156.

【 0 1 8 9 】 製造例 2 0

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (1 - カルバモイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸 塩酸塩

製造例 1 9 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (1 - カルバモイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル 塩酸塩 (6 0 0 m g) を 3 N 塩酸 (2 0 m l) に溶解し、 6 0 ° C で 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 2 0 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水及びジオキサン (1 滴) に懸濁し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 4 6 6 m g (収率 8 1 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 1.48-1.58 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 3.14-3.24 (2H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.67 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.57 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1676, 1348, 1155.

【 0 1 9 0 】 製造例 2 1

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1 - メタンシルホニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 塩酸塩

参考例 4 7 で得られた N - [3 - クロロ - 4 - (1 - メタンシルホニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (8 3 5 m g) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (1 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (1 5 0 m g を水 1 0 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0 . 1 9 m l) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素

ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (Y M C - P a c k O D S - A ; Y M C 、溶出溶媒 : 4 0 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 6 8 5 m g (収率 7 5 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ p p m : 1. 23 (3 H , t , J = 7. 0) , 1. 72 - 1. 82 (2 H , m) , 1. 93 - 2. 03 (2 H , m) , 2. 89 (3 H , s) , 3. 12 - 3. 22 (2 H , m) , 3. 24 - 3. 40 (2 H , m) , 4. 19 (2 H , q , J = 7. 0) , 4. 41 (2 H , s) , 4. 47 (2 H , d , J = 6. 0) , 4. 70 (1 H , m) , 6. 43 (1 H , d t , J = 16. 0 , 6. 0) , 6. 58 (1 H , d , J = 16. 0) , 7. 28 (1 H , d , J = 9. 0) , 7. 39 (1 H , d d , J = 9. 0 , 2. 5) , 7. 55 (1 H , t , J = 8. 0) , 7. 58 (1 H , d , J = 2. 5) , 7. 67 (1 H , d , J = 8. 0) , 7. 73 (1 H , d , J = 8. 0) , 7. 8 5 (1 H , s) ;

I R (K B r , c m ⁻¹) : 1739, 1677, 1346, 1156.

【 O 1 9 1 】 製造例 2 2

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1 - メタンスルホニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 塩酸塩

製造例 2 1 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1 - メタンスルホニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 塩酸塩 (5 0 2 m g) を 3 N 塩酸 (2 0 m l) 及びジオキサン (5 m l) の混合溶媒に溶解し、6 0 ° C で 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (Y M C - P a c k O D S - A ; Y M C 、溶出溶媒 : 2 5 ~ 5 0 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 3 4 6 m g (収率 7 2 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ p p m : 1. 72 - 1. 82 (2 H , m) , 1. 93 - 2. 03 (2 H , m) , 2. 89 (3 H , s) , 3. 12 - 3. 20 (2 H , m) , 3. 23 - 3. 40 (2 H , m) , 4. 04 (2 H , s) , 4. 48 (2 H , d , J = 6. 0) , 4. 68 (1 H , m) , 6. 44 (1 H , d t , J = 16. 0 , 6. 0) , 6. 56 (1 H , d , J = 16. 0) , 7. 26 (1 H , d , J = 9. 0) , 7. 44 (1 H , d d , J = 9. 0 , 2. 5) , 7. 54 (1 H , t , J = 8. 0) , 7. 63 (1 H , d , J = 2. 5) , 7. 67 (1 H , d , J = 8. 0) , 7. 72 (1 H , d , J = 8. 0) , 7. 86 (1 H , s) ;

I R (K B r , c m ⁻¹) : 1679, 1344, 1155.

【 O 1 9 2 】 製造例 2 3

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (2 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 5 1 で得られた N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (2 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニ

ル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1 0 9 5 m g) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (1 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (1 9 7 m g を水 1 0 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0 . 3 7 m l) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (Y M C - P a c k O D S - A ; Y M C 、溶出溶媒 : 5 0 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 5 3 3 m g (収率 4 2 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ p p m : 1. 23 (3 H , t , J = 7. 0) , 1. 72 - 1. 84 (2 H , m) , 2. 01 - 2. 13 (2 H , m) , 3. 68 - 3. 7 9 (2 H , m) , 3. 88 - 3. 99 (2 H , m) , 4. 20 (2 H , q , J = 7. 0) , 4. 43 (2 H , s) , 4. 48 (2 H , d , J = 6. 0) , 4. 85 (1 H , m) , 6. 45 (1 H , d t , J = 16. 0 , 6. 0) , 6. 59 (1 H , d , J = 16. 0) , 6. 92 (1 H , m) , 7. 35 (1 H , d , J = 9. 0) , 7. 32 - 7. 44 (1 H , m) , 7. 41 (1 H , d d , J = 9. 0 , 2. 5) , 7. 55 (1 H , t , J = 8. 0) , 7. 59 (1 H , d , J = 2. 5) , 7. 70 (1 H , d , J = 8. 0) , 7. 74 (1 H , d , J = 8. 0) , 7. 90 (1 H , s) , 7. 96 (1 H , m) , 8. 02 (1 H , d , J = 4. 5) ;

I R (K B r , c m ⁻¹) : 1738, 1674, 1353, 1155.

【 O 1 9 3 】 製造例 2 4

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (2 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 2 3 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (2 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (5 3 3 m g) を 3 N 塩酸 (3 0 m l) に溶解し、6 0 ° C で 6 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (Y M C - P a c k O D S - A ; Y M C 、溶出溶媒 : 3 0 ~ 5 0 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 4 2 7 m g (収率 8 4 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ p p m : 1. 71 - 1. 82 (2 H , m) , 2. 01 - 2. 12 (2 H , m) , 3. 63 - 3. 75 (2 H , m) , 3. 85 - 3. 97 (2 H , m) , 4. 28 (2 H , s) , 4. 47 (2 H , d , J = 6. 0) , 4. 84 (1 H , m) , 6. 44 (1 H , d t , J = 16. 0 , 6. 0) , 6. 58 (1 H , d , J = 16. 0) , 6. 89 (1 H , m) , 7. 33 (1 H , d , J = 9. 0) , 7. 30 - 7. 40 (1 H , m) , 7. 41 (1 H , d d , J = 9. 0 , 2. 5) , 7. 55 (1

H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s), 7.93 (1H, m), 8.02 (1H, J=6.0); IR (KBr, cm⁻¹): 1733, 1676, 1349, 1155.

【0194】製造例25

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(3-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

参考例55で得られたN-[3-クロロ-4-[1-(3-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(490mg)をジクロロメタン(15ml)及びエタノール(15ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(9ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(79mgを水3mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.17ml)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 40%アセトニトリル/水)で精製することにより、無定形固体306mgを得た。この固体44mgをエタノール(4ml)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(0.05ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物47mg(収率58%)を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.69-1.82 (2H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.66 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.43 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.75 (1H, dd, J=9.0, 5.0), 7.89 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.15 (1H, d, J=5.0), 8.48 (1H, d, J=2.5); IR (KBr, cm⁻¹): 1737, 1675, 1352, 1155.

【0195】製造例26

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(3-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩

製造例25で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(3-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル(247mg)を3N塩酸(12ml)に溶解し、60℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮

し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 27%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(10ml)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物427mg(収率84%)を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.69-1.81 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.67 (2H, m), 4.29 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, dd, J=9.0, 5.5), 7.89 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 8.15 (1H, d, J=5.5), 8.48 (1H, d, J=2.0); IR (KBr, cm⁻¹): 1731, 1675, 1348, 1154.

【0196】製造例27

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

参考例59で得られたN-[3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(637mg)をジクロロメタン(30ml)及びエタノール(15ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で5.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(115mgを水10mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.21ml)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 27%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物456mg(収率62%)を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.82 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.71 (2H, m), 3.86 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.23 (2H, J=7.5), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s), 8.24 (2H, d, J=7.5); IR (KBr, cm⁻¹): 1738, 1675, 1352, 1155.

【0197】製造例28

10

20

30

40

50

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩

製造例 27 で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (315mg) を 3N 塩酸 (20ml) に溶解し、60℃で8時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1N 塩酸 (0.50ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 286mg (収率95%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.70-1.80 (2H, m), 1.99-2.09 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.85 (2H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.22 (2H, d, J=7.5), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s), 8.24 (2H, d, J=7.5); IR (KBr, cm⁻¹) : 1731, 1675, 1347, 1154.

【0198】製造例 29

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (2-ピリミジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

参考例 63 で得られた N- [3-クロロ-4- [1- (2-ピリミジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1590mg) をジクロロメタン (30ml) 及びエタノール (15ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で7時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (285mg を水 10ml に溶解) 及び 28%アンモニア水 (0.53ml) を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に 4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：27%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 1280mg (収率70%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.58-1.68 (2H, m), 1.89-1.99 (2H, m), 3.68 (2

H, m), 4.04 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 6.63 (1H, t, J=4.5), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.57 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s), 8.36 (2H, d, J=4.5);

IR (KBr, cm⁻¹) : 1740, 1676, 1348, 1151.

【0199】製造例 30

10 N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (2-ピリミジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩

製造例 29 で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (2-ピリミジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (800mg) を 3N 塩酸 (40ml) に溶解し、60℃で9時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：35~50%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 673mg (収率88%) を無色無定形固体として得た。

20 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.60-1.70 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 6.68 (1H, t, J=5.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s), 8.40 (2H, J=5.0); IR (KBr, cm⁻¹) : 1732, 1675, 1345, 1154.

【0200】製造例 31

30 N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (3-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 3塩酸塩

40 参考例 67 で得られた N- [3-クロロ-4- [1- (3-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (945mg) をジクロロメタン (30ml) 及びエタノール (15ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6.5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (166mg を水 10ml に溶解) 及び 28%アンモニア水 (0.31ml) を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に 4N

塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：2 5 %アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 3 2 8 m g (収率 2 9 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.09 (2H, m), 2.18-2.31 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.33及び3.46 (計2H, 各m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.42-4.52 (2H, m), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.62及び4.89 (計1H, 各m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.75 (1H, m), 7.87 (1H, s), 8.36-8.48 (1H, m), 8.79 (1H, d, J=4.5), 8.96 (1H, m) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1736, 1674, 1350, 1154.

【 0 2 0 1 】 製造例 3 2

N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (3 - ピリジルメチル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 3 塩酸塩

製造例 3 1 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (3 - ピリジルメチル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 3 塩酸塩 (1 7 5 m g) を 3 N 塩酸 (1 0 m l) に溶解し、6 0 °C で 8 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：1 5 ~ 2 0 %アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 7 4 m g (収率 4 4 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.97-2.12 (2H, m), 2.17-2.34 (2H, m), 3.00-3.17 (2H, m), 3.33及び3.46 (計2H, 各m), 4.27 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.48-4.56 (2H, m), 4.62及び4.90 (計1H, 各m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.36-7.45 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.83-7.93 (2H, m), 8.60 (1H, m), 8.86 (1H, d, J=5.0), 9.06 (1H, m) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1731, 1675, 1347, 1155.

【 0 2 0 2 】 製造例 3 3

N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (4 - ピリジルメチル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 3 塩酸塩

参考例 7 2 で得られた N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (4 - ピリジルメチル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (9 7 1 m g) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (1 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 7 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (1 7 1 m g を水 1 0 m l に溶解) 及び 2 8 %アンモニア水 (0 . 3 2 m l) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：1 0 ~ 3 5 %アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を1 N 塩酸水溶液に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 5 8 0 m g (収率 4 9 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.98-2.16 (2H, m), 2.16-2.40 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.32及び3.44 (計2H, 各m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.44-4.56 (2H, m), 4.62及び4.90 (計1H, 各m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s), 8.00 (2H, m), 8.82 (2H, m) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1737, 1675, 1351, 1155.

【 0 2 0 3 】 製造例 3 4

N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (4 - ピリジルメチル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 3 塩酸塩

製造例 3 3 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (4 - ピリジルメチル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 3 塩酸塩 (4 4 0 m g) を 3 N 塩酸 (1 0 m l) に溶解し、6 0 °C で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：1 0 ~ 2 0 %アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を1 N 塩酸水溶液に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 1 5 5 m g (収率 3 7 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.97-2.16 (2H, m), 2.16-2.40 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.32及び3.44 (計2H, 各m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.56 (2H, m), 4.61及び4.90 (計1H, 各m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H,

m), 7.41 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, s), 7.71 (2H, m), 7.90 (1H, s), 8.18 (2H, m), 8.91 (2H, m) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1731, 1675, 1347, 1154.

【 0 2 0 4 】 製造例 3 5

N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - [2 - (2 - ピリジル) エチル] ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 3 塩酸塩

参考例 7 7 で得られた N - [3 - クロロ - 4 - [1 - [2 - (2 - ピリジル) エチル] ピペリジン - 4 - イルオキシ] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 -

(E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1 7 2 7 m g) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (1 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 6 . 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (2 9 6 m g を水 1 0 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0 . 7 2 m l) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N

塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 2 5 ~ 3 0 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 9 4 4 m g (収率 4 5 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 2.00-2.12 (2H, m), 2.21-2.33 (2H, m), 3.10-3.70 (4H, m), 3.48-3.60 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.82 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.67-7.75 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.80 (1H, m), 7.90 (1H, s), 8.26 (1H, m), 8.73 (1H, d, J=5.0) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1736, 1674, 1350, 1154.

【 0 2 0 5 】 製造例 3 6

N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - [2 - (2 - ピリジル) エチル] ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 3 塩酸塩

製造例 3 5 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - [2 - (2 - ピリジル) エチル] ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 3 塩酸塩 (4 0 0 m g) を 3 N 塩酸 (2 0 m l) に溶解し、6 0 °C で 4 . 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C

(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 1 7 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 2 0 1 m g (収率 5 2 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 2.00-2.12 (2H, m), 2.20-2.32 (2H, m), 3.20-3.60 (4H, m), 3.39-3.48 (2H, m), 3.50-3.59 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.50-7.58 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.58-7.66 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s), 8.07 (1H, m), 8.65 (1H, d, J=4.5) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1730, 1675, 1347, 1154.

【 0 2 0 6 】 製造例 3 7

N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1 - シクロペンチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 8 1 で得られた N - [3 - クロロ - 4 - (1 - シクロペンチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1 . 3 0 g) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (1 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0 . 2 4 g を水 1 0 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0 . 4 5 m l) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 2 5 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解し、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 1 . 2 0 g (収率 8 0 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.47-1.60 (2H, m), 1.64-1.76 (2H, m), 1.76-1.90 (2H, m), 1.94-2.12 (4H, m), 2.16-2.36 (2H, m), 3.02 (2H, m), 3.32-3.55 (3H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.68 及び 4.92 (計 1H, 各 m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68-7.76 (2H, m), 7.92 (1H, s) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1739, 1674, 1354, 1156.

【 0 2 0 7 】 製造例 3 8

N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1 - シクロペン

チルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 3 7 で得られた N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N- [3 - クロロ-4 - (1 - シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (7 9 0 m g) を 3 N 塩酸 (2 0 m l) に溶解し、6 0 °C で 4 . 5 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 2 0 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 5 2 2 m g (収率 6 9 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1. 48-1. 63 (2H, m), 1. 63-1. 76 (2H, m), 1. 76-1. 88 (2H, m), 1. 93-2. 10 (4H, m), 2. 15-2. 35 (2H, m), 2. 91-3. 13 (2H, m), 3. 2 0-3. 59 (3H, m), 4. 26 (2H, s), 4. 47 (2H, d, J=6. 0), 4. 66 及び 4. 91 (計 1H, 各 m), 6. 45 (1H, dt, J=16. 0, 6. 0), 6. 58 (1H, d, J=16. 0), 7. 31 (1H, d, J=9. 0), 7. 42 (1H, dd, J=9. 0, 2. 5), 7. 55 (1H, t, J=8. 0), 7. 61 (1H, d, J=2. 5), 7. 69 (1H, d, J=8. 0), 7. 73 (1H, d, J=8. 0), 7. 90 (1H, s) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1732, 1676, 1348, 1155.

【 0 2 0 8 】 製造例 3 9

N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N- [3 - クロロ-4 - (1, 2 - ジメチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 8 9 で得られた N- [3 - クロロ-4 - (1, 2 - ジメチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] - N- [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1 1 0 0 m g) をジクロロメタン (2 0 m l) 及びエタノール (2 0 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 4 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 5 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (2 4 0 m g を水 5 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0 . 5 4 m l) を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 2 5 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0 . 4 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 4 2 0 m g (収率 3 3 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1. 23 (3H, t, J=7. 0), 1. 33 (3H, d, J=6. 5), 1. 70-1. 85 (1H, m), 1. 85-2. 00 (1H, m), 2. 20-2. 35 (2H, m), 2. 75 (3H, s), 3. 0 5-3. 15 (1H, m), 3. 25-3. 35 (1H, m), 3. 45-3. 55 (1H,

m), 4. 19 (2H, q, J=7. 0), 4. 41 (2H, s), 4. 47 (2H, d, J=6. 0), 4. 65 (1H, m), 6. 43 (1H, dt, J=16. 0, 6. 0), 6. 58 (1H, d, J=16. 0), 7. 33 (1H, d, J=9. 0), 7. 40 (1H, dd, J=9. 0, 2. 5), 7. 55 (1H, t, J=8. 0), 7. 59 (1H, d, J=2. 5), 7. 68 (1H, d, J=8. 0), 7. 73 (1H, d, J=8. 0), 7. 87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1738, 1675.

【 0 2 0 9 】 製造例 4 0

N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N- [3 - クロロ-4 - (1, 2 - ジメチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 3 9 で得られた N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N- [3 - クロロ-4 - (1, 2 - ジメチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (2 6 0 m g) を 3 N 塩酸 (2 0 m l) に溶解し、6 0 °C で 4 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 1 5 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 2 2 0 m g (収率 8 9 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1. 33 (3H, d, J=6. 5), 1. 70-1. 80 (1H, m), 1. 85-1. 95 (1H, m), 2. 20-2. 3 5 (2H, m), 2. 76 (3H, s), 3. 05-3. 15 (1H, m), 3. 20-3. 35 (1H, m), 3. 45-3. 60 (1H, m), 4. 28 (2H, s), 4. 47 (2H, d, J=6. 0), 4. 64 (1H, m), 6. 43 (1H, dt, J=16. 0, 6. 0), 6. 58 (1H, d, J=16. 0), 7. 33 (1H, d, J=9. 0), 7. 41 (1H, dd, J=9. 0, 2. 5), 7. 55 (1H, t, J=8. 0), 7. 59 (1H, d, J=2. 5), 7. 68 (1H, d, J=8. 0), 7. 73 (1H, d, J=8. 0), 7. 86 (1H, s) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1733, 1676.

【 0 2 1 0 】 製造例 4 1

N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N- [3 - クロロ-4 - (インドリジン-7-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 9 5 で得られた N- [3 - クロロ-4 - (インドリジン-7-イルオキシ) フェニル] - N- [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (6 0 0 m g) をジクロロメタン (2 0 m l) 及びエタノール (2 0 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 3 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 5 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (1 3 0 m g を水 5 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0 . 2 9 m l) を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 2 0 % アセトニ

10

20

30

40

50

リル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（5 m l）に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液（0. 2 0 m l）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1 4 0 m g（収率 2 0 %）を黄色無定形固体として得た。

¹ H NMR（500MHz, DMSO-d₆）δ ppm：1. 23（3H, t, J=7. 0）, 1. 60-2. 35（8H, m）, 3. 00-3. 10（2H, m）, 3. 25-3. 3 5（1H, m）, 3. 45-3. 55（2H, m）, 4. 19（2H, q, J=7. 0）, 4. 41（2H, s）, 4. 47（2H, d, J=6. 0）, 4. 98（1H, m）, 6. 43（1H, dt, J=16. 0, 6. 0）, 6. 58（1H, d, J=16. 0）, 7. 30-7. 35（1H, m）, 7. 40-7. 45（1H, m）, 7. 55（1H, t, J=8. 0）, 7. 55-7. 65（1H, m）, 7. 68（1H, d, J=8. 0）, 7. 73（1H, d, J=8. 0）, 7. 87（1H, s）；
IR（KBr, cm⁻¹）：1738, 1675.

【 0 2 1 1 】製造例 4 2
N－〔3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル〕－N－〔3－クロロ－4－（インドリジン－7－イルオキシ）フェニル〕スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 4 1 で得られた N－〔3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル〕－N－〔3－クロロ－4－（インドリジン－7－イルオキシ）フェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩（1 3 0 m g）を 3 N 塩酸（1 5 m l）に溶解し、6 0℃で 3 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C（YMC-Pack ODS-A；YMC、溶出溶媒：1 5 %アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1 1 0 m g（収率 8 8 %）を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR（500MHz, DMSO-d₆）δ ppm：1. 60-2. 35（8H, m）, 2. 95-3. 10（2H, m）, 3. 15-3. 50（3H, m）, 4. 28（2H, s）, 4. 47（2H, d, J=6. 0）, 4. 99（1H, m）, 6. 44（1H, d t, J=16. 0, 6. 0）, 6. 58（1H, d, J=16. 0）, 7. 30-7. 35（1H, m）, 7. 40-7. 45（1H, m）, 7. 55（1H, t, J=8. 0）, 7. 55-7. 65（1H, m）, 7. 69（1H, d, J=8. 0）, 7. 73（1H, d, J=8. 0）, 7. 89（1H, s）；
IR（KBr, cm⁻¹）：1734, 1675.

【 0 2 1 2 】製造例 4 3
N－〔3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル〕－N－〔4－（1－メチルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 9 9 で得られた N－〔3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル〕－N－〔4－（1－メチルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル〕スルファモイル酢酸エチル（5 7 0 m g）をジクロロメタン（2 0 m l）及びエタノール（2 0 m l）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 4 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタ

ノール（2 0 m l）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（1 4 0 m g を水 5 m l に溶解）及び 2 8 %アンモニア水（0. 3 1 m l）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 H P L C（YMC-Pack ODS-A；YMC、溶出溶媒：1 7. 5 %アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（1 0 m l）に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液（0. 2 2 m l）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1 5 0 m g（収率 2 2 %）を淡黄色無定形固体として得た。

¹ H NMR（500MHz, DMSO-d₆）δ ppm：1. 23（3H, t, J=7. 0）, 1. 85-2. 05（2H, m）, 2. 05-2. 25（2H, m）, 2. 73（3 H, s）, 3. 00-3. 15（2H, m）, 3. 20-3. 30（1H, m）, 3. 40-3. 50（1H, m）, 4. 20（2H, q, J=7. 0）, 4. 34（2H, s）, 4. 44（2H, d, J=6. 0）, 4. 50-4. 60及び4. 70-4. 80（計1H, 各m）, 6. 43（1H, dt, J=16. 0, 6. 0）, 6. 55（1H, d, J=1 6. 0）, 7. 00-7. 10（2H, m）, 7. 35-7. 45（2H, m）, 7. 54（1H, t, J=8. 0）, 7. 68（1H, d, J=8. 0）, 7. 71（1H, d, J=8. 0）, 7. 88（1H, s）；
IR（KBr, cm⁻¹）：1738, 1674.

【 0 2 1 3 】製造例 4 4
N－〔3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル〕－N－〔4－（1－メチルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル〕スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 4 3 で得られた N－〔3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル〕－N－〔4－（1－メチルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩（2 5 0 m g）を 3 N 塩酸（3 0 m l）に溶解し、6 0℃で 3 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C（YMC-Pack ODS-A；YMC、溶出溶媒：1 0 %アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1 6 0 m g（収率 5 8 %）を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR（500MHz, DMSO-d₆）δ ppm：1. 80-1. 95（1H, m）, 1. 95-2. 05（1H, m）, 2. 05-2. 25（2H, m）, 2. 70-2. 80（3 H, m）, 3. 00-3. 15（2H, m）, 3. 20-3. 30（1H, m）, 3. 40-3. 50（1H, m）, 4. 20（2H, s）, 4. 45（2H, d, J=6. 0）, 4. 53及び4. 74（計1H, 各m）, 6. 44（1H, dt, J=16. 0, 6. 0）, 6. 55（1H, d, J=16. 0）, 7. 02（1H, d, J=9. 0）, 7. 05（1H, d, J=9. 0）, 7. 39（1H, d, J=9. 0）, 7. 41（1H, d, J=9. 0）, 7. 54（1H, t, J=8. 0）, 7. 68（1H, d, J=8. 0）, 7. 71（1H, d, J=8. 0）, 7. 87（1H, s）；
IR（KBr, cm⁻¹） 1733, 1676.

【 0 2 1 4 】製造例 4 5
N－〔3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル〕－N－〔4－（1－メチルピペリジン－4－イルオキシ）－3－トリフルオロメチルフェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

10

20

30

40

50

参考例 1 0 4 で得られた N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル (1 2 9 8 m g) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (1 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 6 . 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (2 4 6 m g を水 1 0 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0 . 3 2 m l) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A ; YMC、溶出溶媒 : 2 5 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1 1 1 5 m g (収率 7 4 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1. 22 (3H, t, J=7. 0), 1. 91 及び 2. 06 (計 2H, 各 m), 2. 17-2. 27 (2H, m), 2. 73 (3H, m), 2. 87 及び 3. 50 (計 2H, 各 m), 3. 37 及び 3. 44 (計 2H, 各 m), 4. 19 (2H, q, J=7. 0), 4. 45 (2H, m), 4. 50 (2H, d, J=6. 0), 4. 74 及び 5. 00 (計 1H, 各 m), 6. 45 (1H, dt, J=16. 0, 6. 0), 6. 58 (1H, d, J=16. 0), 7. 39 及び 7. 45 (計 1H, 各 d, J=10. 0), 7. 55 (1H, t, J=8. 0), 7. 65-7. 74 (4H, m), 7. 89 (1H, s) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1739, 1676, 1353, 1155.

【 0 2 1 5 】 製造例 4 6
N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 4 5 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (8 0 3 m g) を 3 N 塩酸 (2 0 m l) に溶解し、6 0 °C で 8 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A ; YMC、溶出溶媒 : 1 7 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 6 0 7 m g (収率 7 9 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, CD₃ OD) δ ppm : 1. 93 及び 2. 17 (計 2H, 各 m), 2. 28 及び 2. 39 (計 2H, 各 m), 2. 90 (3H, m), 3. 10 - 3. 25 (2H, m), 3. 47 及び 3. 60 (計 2H, 各 m), 4. 12 (2H, s), 4. 55 (2H, d, J=6. 5), 5. 00 (1H, m), 6. 43 (1H, d, J=16. 0, 6. 5), 6. 57 (1H, d, J=16. 0), 7. 30 及び 7. 36 (計 1H, 各 m), 7. 54 (1H, t, J=8. 0), 7. 65 (1H, d, J=8. 0) 7. 71 (1H, d, J=8. 0) 7. 72-7. 80 (2H, m), 7. 80

(1H, s) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1733, 1676, 1350, 1154.
【 0 2 1 6 】 製造例 4 7
N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1 - ホルムイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩
【 0 2 1 7 】 (a) N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩
参考例 7 0 で得られた N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1 2 0 0 m g) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (2 0 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (2 0 8 m g を水 1 0 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0 . 4 0 m l) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A ; YMC、溶出溶媒 : 2 0 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (2 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0 . 5 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 6 6 2 m g (収率 5 6 %) を淡黄色無定形固体として得た。
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1. 23 (3H, t, J=7. 0), 1. 88 (2H, m), 2. 10 (2H, m), 3. 08 (2H, m), 3. 17 (2H, m), 4. 19 (2H, q, J=7. 0), 4. 41 (2H, s), 4. 47 (2H, d, J=6. 5), 4. 78 (1H, m), 6. 44 (1H, dt, J=16. 0, 6. 5), 6. 57 (1H, d, J=16. 0), 7. 30 (1H, d, J=9. 5), 7. 41 (1H, dd, J=9. 5, 2. 5), 7. 55 (1H, t, J=8. 0), 7. 59 (1H, d, J=2. 5), 7. 69 (1H, d, J=8. 0), 7. 73 (1H, d, J=8. 0), 7. 88 (1H, s) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1737, 1675.
【 0 2 1 8 】 (b) N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1 - ホルムイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩
製造例 4 7 (a) で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0 . 7 9 g) をエタノール (2 5 m l) に溶解し、室温でエチルホルムイミデート塩酸塩 (0 . 2 9 g) 及びトリエチルアミン (0 . 7 2 m l) を加えた後、同温で 1 6 時間放置し

た。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 2 0 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (1 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0. 5 0 g (収率 6 1 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7. 0), 1.73-1.87 (2H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 3.57-3.68 (2H, m), 3.71-3.78 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81-4.86 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.69-7.75 (2H, m), 7.90 (1H, s), 7.99 (1H, dd, J=15.0, 7.0) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1737, 1702, 1675, 1351, 1155.

【0 2 1 9】製造例 4 8

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (1-ホルムイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩製造例 4 7 (b) で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (1-ホルムイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 3 5 g) を 3 N 塩酸 (1 5 m l) に溶解し、6 0 °C で 4. 5 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 1 5 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (3 m l) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0. 1 7 g (収率 5 2 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.73-1.87 (2H, m), 1.98-2.11 (2H, m), 3.57-3.79 (4H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.79-4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, dd, J=15.0, 7.0) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1731, 1703, 1675, 1347, 1154.

【0 2 2 0】製造例 4 9

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (1-イミノプロピル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 4 7 (a) で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 7 7 g) をエタノール (2 5 m l) に溶解し、室温で、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ、第 9 8 巻、第 5 6 7 頁 (1 9 7 6 年) [J. Amer. Chem. Soc., 98, 567(1976)] に記載の方法に従いプロピオニトリルより合成されたエチルプロピオンイミデート 塩酸塩

(0. 5 4 g) 及びトリエチルアミン (0. 8 8 m l) を加えた後、同温で 2 2 時間放置した。反応の進行が遅いため、エチルプロピオンイミデート 塩酸塩 (0. 1 8 g) 及びトリエチルアミン (0. 3 5 m l) を加え、室温でさらに 4. 5 時間撹拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 2 5 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (1 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0. 5 7 g (収率 6 7 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.15 (3H, t, J=7. 5), 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.74-1.83 (2H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.61 (2H, q, J=7.5), 3.58-3.77 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.80-4.89 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=15.5, 5.5), 6.58 (1H, d, J=15.5), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69-7.74 (2H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1738, 1671, 1619, 1352, 1157.

【0 2 2 1】製造例 5 0

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (1-イミノプロピル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 4 9 で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (1-イミノプロピル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 4 2 g) を 3 N 塩酸 (1 5 m l) に溶解し、6 0 °C で 6. 5 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 1 8 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (3 m l) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0. 3 7 g (収率 9 3 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.15 (3H, t, J=7.5), 1.71-1.87 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.63 (2H, q, J=7.5), 3.59-3.81 (4H, m), 4.30 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=5.5), 4.81-4.88 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.43 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.70-7.76 (2H, m), 7.94 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹) : 1734, 1671, 1620, 1349, 1156.

【0222】製造例51

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-イミノフェニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

製造例47(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(0.69g)をエタノール(20ml)に溶解し、室温で、エチルベンズイミデート 塩酸塩(0.63g)及びトリエチルアミン(0.94ml)を加え、60℃で2.5時間撹拌した後、室温で16.5時間放置した。さらに60℃で11.5時間撹拌した後、室温で60.5時間放置した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液(5ml)を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:25%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(5ml)に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液(2ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.36g(収率45%)を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.73-1.81 (1H, m), 1.90-2.03 (2H, m), 2.17-2.24 (1H, m), 3.30-3.51 (2H, m), 3.78-3.86 (1H, m), 3.89-3.95 (1H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (1H, d, J=6.0), 4.83-4.88 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.53-7.73 (9H, m), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹) : 1738, 1671, 1605, 1353, 1156.

【0223】製造例52

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-イミノフェニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩

製造例51で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-イミノフェニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(0.25g)を3N 塩酸(12ml)に溶解し、

60℃で3時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:20%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(3ml)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.21g(収率89%)を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.70-1.78 (1H, m), 1.88-2.02 (2H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 3.28-3.50 (2H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 3.91-4.01 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.0), 4.82-4.89 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.51-7.71 (9H, m), 7.90 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹) : 1733, 1673, 1605, 1349, 1155.

【0224】製造例53

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

製造例47(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(0.75g)をエタノール(25ml)に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁(1992年)[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い2-ピロリジノンより合成された5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール(0.25g)及びトリエチルアミン(0.69ml)を加え、同温で10時間撹拌した後、84時間放置した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液(10ml)を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:25%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(10ml)に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液(2ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.52g(収率62%)を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.75-1.86 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=8.0), 3.50-3.91 (6H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81-4.87 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.70-7.74 (2H, m), 7.91 (1H, s);

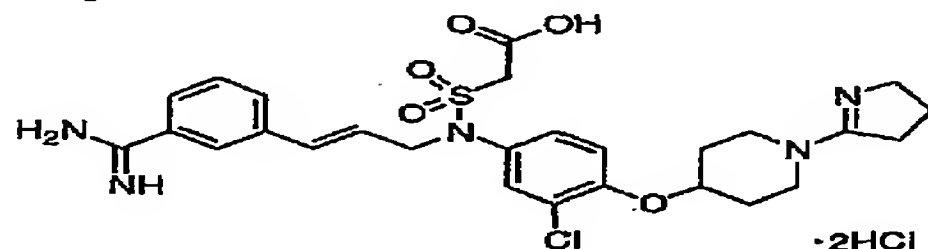
IR (KBr, cm⁻¹) : 1738, 1672, 1352, 1156.

【 0 2 2 5 】 製造例 5 4

N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - ピロール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

【 0 2 2 6 】

【 化 1 2 】



製造例 5 3 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - ピロール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0 . 3 6 g) を 3 N 塩酸 (1 5 m l) に溶解し、6 0 ° C で 6 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (Y M C - P a c k O D S - A ; Y M C 、溶出溶媒 : 1 5 ~ 1 8 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (3 m l) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0 . 3 2 g (収率 9 0 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ p p m : 1 . 7 3 - 1 . 8 8 (2 H , m) , 2 . 0 0 - 2 . 1 4 (4 H , m) , 2 . 9 7 (2 H , t , J = 8 . 0) , 3 . 5 0 - 3 . 8 8 (6 H , m) , 4 . 3 0 (2 H , s) , 4 . 4 7 (2 H , d , J = 5 . 5) , 4 . 8 1 - 4 . 8 8 (1 H , m) , 6 . 4 6 (1 H , d t , J = 1 6 . 0 , 5 . 5) , 6 . 5 8 (1 H , d , J = 1 6 . 0) , 7 . 3 4 (1 H , d , J = 9 . 0) , 7 . 4 2 (1 H , d d , J = 9 . 0 , 2 . 5) , 7 . 5 5 (1 H , t , J = 8 . 0) , 7 . 5 9 (1 H , d , J = 2 . 5) , 7 . 7 1 - 7 . 7 6 (2 H , m) , 7 . 9 3 (1 H , s) ;
I R (K B r , c m ⁻¹) : 1 7 3 4 , 1 6 7 2 , 1 3 5 0 , 1 1 5 5 .

【 0 2 2 7 】 製造例 5 5

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 4 7 (a) で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0 . 8 1 g) をエタノール (2 0 m l) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第 2 4 巻、第 1 4 7 頁 (1 9 9 2 年) [O r g . P r e p . P r o c e d . I n t . , 2 4 , 1 4 7 (1 9 9 2)] に記載の方法に従いピペリジン - 2 - オンより合成された 6 -

エトキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリジン

(0 . 3 3 g) 及びトリエチルアミン (0 . 7 4 m l) を加え、3 5 ° C で 3 . 5 時間攪拌した後、室温で 1 1 時間放置し、さらに 4 5 ° C で 2 4 時間攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (5 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (Y M C - P a c k O D S - A ; Y M C 、溶出溶媒 : 2 3 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0 . 2 1 g (収率 2 3 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ p p m : 1 . 2 2 (3 H , t , J = 7 . 0) , 1 . 6 5 - 1 . 8 0 (6 H , m) , 2 . 0 0 - 2 . 0 9 (2 H , m) , 2 . 6 6 - 2 . 7 2 (2 H , m) , 3 . 3 0 - 3 . 3 6 (2 H , m) , 3 . 4 9 - 3 . 7 5 (4 H , m) , 4 . 1 9 (2 H , q , J = 7 . 0) , 4 . 4 2 (2 H , s) , 4 . 4 7 (2 H , d , J = 5 . 5) , 4 . 8 1 - 4 . 8 7 (1 H , m) , 6 . 4 4 (1 H , d t , J = 1 6 . 0 , 5 . 5) , 6 . 5 8 (1 H , d , J = 1 6 . 0) , 7 . 3 3 (1 H , d , J = 9 . 0) , 7 . 4 1 (1 H , d d , J = 9 . 0 , 2 . 5) , 7 . 5 3 - 7 . 5 9 (2 H , m) , 7 . 6 9 - 7 . 7 4 (2 H , m) , 7 . 9 0 (1 H , s) ;
I R (K B r , c m ⁻¹) : 1 7 3 8 , 1 6 7 4 , 1 6 3 7 , 1 3 5 4 , 1 1 5 5 .

【 0 2 2 8 】 製造例 5 6

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 5 5 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0 . 2 8 g) を 3 N 塩酸 (1 2 m l) に溶解し、6 0 ° C で 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (Y M C - P a c k O D S - A ; Y M C 、溶出溶媒 : 1 8 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (3 m l) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0 . 1 9 g (収率 7 1 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ p p m : 1 . 6 4 - 1 . 8 1 (6 H , m) , 1 . 9 9 - 2 . 0 8 (2 H , m) , 2 . 6 7 - 2 . 7 2 (2 H , m) , 3 . 3 0 - 3 . 3 7 (2 H , m) , 3 . 5 5 - 3 . 7 8 (4 H , m) , 4 . 2 8 (2 H , s) , 4 . 4 7 (2 H , d , J = 6 . 0) , 4 . 8 0 - 4 . 8 7 (1 H , m) , 6 . 4 4 (1 H , d t , J = 1 6 . 0 , 6 . 0) , 6 . 5 8 (1 H , d , J = 1 6 . 0) , 7 . 3 2 (1 H , d , J = 9 . 0) , 7 . 4 1 (1 H , d d , J = 9 . 0 , 2 . 5) , 7 . 5 3 - 7 . 5 9 (2 H , m) , 7 . 6 7 - 7 . 7 4 (2 H , m) , 7 . 8 8 (1 H , s) ;
I R (K B r , c m ⁻¹) : 1 7 3 4 , 1 6 7 5 , 1 6 3 7 , 1 3 5 2 , 1 1 5 6 .

【 0 2 2 9 】 製造例 5 7

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロ

ロペニル] -N-[3-クロロ-4-[1-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 4 7 (a) で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 7 5 g) をエタノール (2 5 m l) に溶解し、室温で、7-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン (0. 3 9 g) 及びトリエチルアミン (0. 8 5 m l) を加え、同温で7時間攪拌した後、1 5 時間放置した。反応の進行が遅いため、7-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン (0. 2 2 g) 及びトリエチルアミン (0. 5 1 m l) を加え、4 5 °C で1 2 時間攪拌した後、室温で1 1 時間放置し、さらに4 5 °C で1 0 時間攪拌した。反応液に4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (5 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 2 5 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0. 3 0 g (収率 3 5 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1. 21 (3H, t, J=7. 0), 1. 52-1. 63 (4H, m), 1. 68-1. 81 (4H, m), 2. 04-2. 1 0 (2H, m), 2. 84-2. 88 (2H, m), 3. 36-3. 42 (2H, m), 3. 62-3. 91 (4H, m), 4. 18 (2H, q, J=7. 0), 4. 41 (2H, s), 4. 46 (2H, d, J=6. 0), 4. 81-4. 87 (1H, m), 6. 44 (1H, dt, J=16. 0, 6. 0), 6. 57 (1H, d, J=16. 0), 7. 32 (1H, d, J=9. 0), 7. 40 (1H, dd, J=9. 0, 2. 5), 7. 52-7. 59 (2H, m), 7. 66-7. 74 (2H, m), 7. 88 (1H, s) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1738, 1674, 1628, 1353, 1156.

【0 2 3 0】製造例 5 8

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩製造例 5 7 で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 2 4 g) を3 N 塩酸 (1 0 m l) に溶解し、6 0 °C で6時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 1 8 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1 N 塩酸 (3 m l) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解

した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0. 1 8 g (収率 7 6 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1. 52-1. 62 (4H, m), 1. 67-1. 82 (4H, m), 2. 00-2. 09 (2H, m), 2. 84-2. 88 (2H, m), 3. 43-3. 49 (2H, m), 3. 63-3. 91 (4H, m), 4. 2 7 (2H, s), 4. 46 (2H, d, J=5. 5), 4. 80-4. 86 (1H, m), 6. 44 (1H, dt, J=16. 0, 5. 5), 6. 57 (1H, d, J=16. 0), 7. 32 (1H, d, J=9. 0), 7. 40 (1H, dd, J=9. 0, 2. 5), 7. 5 1-7. 61 (2H, m), 7. 68-7. 75 (2H, m), 7. 89 (1H, s) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1734, 1675, 1628, 1351, 1156.

【0 2 3 1】製造例 5 9

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

【0 2 3 2】(a) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 1 0 8 で得られたN-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 4 6 g) をジクロロメタン (5 0 m l) 及びエタノール (2 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を1時間通じた後、密栓をして室温で8時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (4 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0. 3 0 g を水 1 5 m l に溶解) 及び2 8 % アンモニア水 (0. 5 8 m l) を加えた後、室温で1 2 時間放置した。反応液に4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 1 5 % アセトニトリル/水) で精製することにより、標記化合物 0. 9 8 g (収率 6 8 %) を淡黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1. 23 (3H, t, J=7. 0), 1. 83 (2H, m), 2. 10 (2H, m), 3. 05 (2H, m), 3. 19 (2H, m), 4. 20 (2H, q, J=7. 0), 4. 34 (2H, s), 4. 45 (2H, d, J=6. 0), 4. 66 (1H, m), 6. 45 (1H, dt, J=16. 0, 6. 0), 6. 55 (1H, d, J=16. 0), 7. 04 (2H, d, J=8. 5), 7. 39 (2H, d, J=8. 5), 7. 55 (1H, t, J=8. 0), 7. 69 (1H, d, J=8. 0), 7. 72 (1H, d, J=8. 0), 7. 89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1737, 1675.

【0 2 3 3】(b) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 5 9 (a) で得られたN-[3-(3-アミジノ

フェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 5 2 g) をエタノール (5 m l) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第 2 4 巻、第 1 4 7 頁 (1 9 9 2 年) [Org. Pre p. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従い 2 - ピロリジノンより合成された 5 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロール (0. 2 6 g) 及びトリエチルアミン (0. 6 0 m l) を加え、同温で 2 9 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 2 5 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (4 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0. 7 5 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0. 4 3 g (収率 7 7 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1. 23 (3H, t, J=7. 0), 1. 68-1. 80 (2H, m), 2. 00-2. 14 (4H, m), 2. 96 (2 H, t, J=8. 0), 3. 46-3. 87 (6H, m), 4. 20 (2H, q, J=7. 0), 4. 34 (2H, s), 4. 45 (2H, d, J=6. 0), 4. 67-4. 73 (1H, m), 6. 44 (1H, dt, J=16. 0, 6. 0), 6. 55 (1H, d, J=16. 0), 7. 04 (2H, d, J=9. 0), 7. 39 (2H, d, J=9. 0), 7. 55 (1H, t, J=8. 0), 7. 68-7. 73 (2H, m), 7. 88 (1H, s);

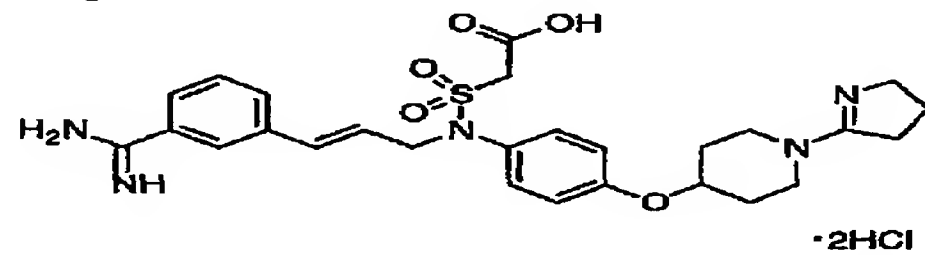
IR (KBr, cm⁻¹): 1738, 1671, 1349, 1157.

【0 2 3 4】製造例 6 0

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (4, 5 - ジヒドロ - 3 H - ピロール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

【0 2 3 5】

【化 1 3】



製造例 5 9 (b) で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (4, 5 - ジヒドロ - 3 H - ピロール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 3 8 g) を 3 N 塩酸 (1 0 m l) に溶解し、6 0 °C で 4 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 1 5 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (3 m l) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させ

た。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0. 2 1 g (収率 5 9 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1. 68-1. 80 (2H, m), 2. 00-2. 13 (4H, m), 2. 96 (2H, t, J=8. 0), 3. 46-3. 72 (5H, m), 3. 83-3. 92 (1H, m), 4. 20 (2H, s), 4. 45 (2H, d, J=5. 5), 4. 67-4. 73 (1H, m), 6. 45 (1H, dt, J=16. 0, 5. 5), 6. 54 (1H, d, J=16. 0), 7. 04 (2H, d, J=9. 0), 7. 39 (2H, d, J=9. 0), 7. 54 (1H, t, J=8. 0), 7. 7 1 (2H, d, J=8. 0), 7. 90 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1733, 1672, 1347, 1155.

【0 2 3 6】製造例 6 1

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 製造例 5 9 (a) で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 5 0 g) をエタノール (5 m l) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第 2 4 巻、第 1 4 7 頁 (1 9 9 2 年) [Org. Pre p. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従い ピペリジン - 2 - オンより合成された 6 - エトキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン (0. 3 1 g) 及びトリエチルアミン (0. 6 0 m l) を加え、同温で 4 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 2 5 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (2 5 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0. 2 7 g (収率 4 7 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1. 23 (3H, t, J=7. 0), 1. 65-1. 78 (6H, m), 1. 99-2. 07 (2H, m), 2. 68-2. 7 2 (2H, m), 3. 29-3. 36 (2H, m), 3. 44-3. 55 (2H, m), 3. 70-3. 90 (2H, m), 4. 20 (2H, q, J=7. 0), 4. 34 (2H, s), 4. 44 (2H, d, J=5. 5), 4. 68-4. 74 (1H, m), 6. 44 (1H, dt, J=16. 0, 5. 5), 6. 55 (1H, d, J=16. 0), 7. 03 (2H, d, J=9. 0), 7. 39 (2H, d, J=9. 0), 7. 55 (1H, t, J=7. 7 Hz), 7. 68-7. 73 (2H, m), 7. 88 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1738, 1674, 1637, 1351, 1157.

【0 2 3 7】製造例 6 2

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 製造例 6 1 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

ル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 7 6 g) を 3 N 塩酸 (1 5 m l) に溶解し、6 0 °C で 6 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 2 0 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (5 m l) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0. 6 0 g (収率 8 3 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1. 65-1. 78 (6H, m), 2. 00-2. 07 (2H, m), 2. 68-2. 71 (2H, m), 3. 30-3. 55 (4H, m), 3. 70-3. 87 (2H, m), 4. 21 (2H, s), 4. 45 (2H, d, J=5. 5), 4. 67-4. 73 (1H, m), 6. 45 (1H, dt, J=16. 0, 6. 0), 6. 55 (1H, d, J=16. 0), 7. 03 (2H, d, J=9. 0), 7. 39 (2H, d, J=9. 0), 7. 54 (1H, t, J=8. 0), 7. 67-7. 73 (2H, m), 7. 87 (1H, s);
IR (KBr, cm⁻¹): 1734, 1674, 1637, 1348, 1156.

【0 2 3 8】製造例 6 3

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - アゼピン - 7 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 5 9 (a) で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 5 1 g) をエタノール (5 m l) に溶解し、室温で、7 - メトキシ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - アゼピン (0. 3 4 g) 及びトリエチルアミン (0. 6 0 m l) を加え、同温で 1 8 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 2 5 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0. 1 4 g (収率 2 4 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1. 23 (3H, t, J=7. 0), 1. 46-1. 76 (8H, m), 2. 01-2. 10 (2H, m), 2. 86-2. 8 9 (2H, m), 3. 45-3. 50 (2H, m), 3. 57-3. 70 (2H, m), 3. 85-3. 97 (2H, m), 4. 20 (2H, q, J=7. 0), 4. 34 (2H, s), 4. 45 (2H, d, J=6. 0), 4. 70-4. 76 (1H, m), 6. 45 (1H, dt, J=16. 0, 6. 0), 6. 55 (1H, d, J=16. 0), 7. 39 (2H, d, J=9. 0), 7. 54 (2H, d, J=9. 0), 7. 54 (1H, t, J=8. 0 Hz), 7. 69-7. 73 (2H, m), 7. 90 (1H, s);
IR (KBr, cm⁻¹): 1737, 1674, 1629, 1351, 1158.

【0 2 3 9】製造例 6 4

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - アゼピン - 7 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 6 3 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - アゼピン - 7 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 9 6 g) を 3 N 塩酸 (2 5 m l) に溶解し、6 0 °C で 6 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 2 0 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (5 m l) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0. 5 4 g (収率 5 9 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1. 53-1. 64 (4H, m), 1. 68-1. 77 (4H, m), 2. 02-2. 10 (2H, m), 2. 86-2. 88 (2H, m), 3. 45-3. 50 (2H, m), 3. 56-3. 70 (2H, m), 3. 7 8-3. 97 (2H, m), 4. 21 (2H, s), 4. 45 (2H, d, J=6. 0), 4. 69-4. 75 (1H, m), 6. 45 (1H, dt, J=16. 0, 6. 0), 6. 55 (1H, d, J=16. 0), 7. 04 (2H, d, J=9. 0), 7. 40 (2H, d, J=9. 0), 7. 54 (1H, t, J=7. 5), 7. 69-7. 72 (2H, m), 7. 90 (1H, s);
IR (KBr, cm⁻¹): 1733, 1677, 1629, 1344, 1154.

【0 2 4 0】製造例 6 5

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (4, 5 - ジヒドロ - 3 H - ピロール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - メチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

【0 2 4 1】(a) N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - メチル - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 1 1 2 で得られた N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 9 0 g) をジクロロメタン (4 0 m l) 及びエタノール (4 0 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (4 5 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0. 3 4 g を水 1 5 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0. 6 4 m l) を加えた後、室温で 1 3 時間放置した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣

を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (20 ml) に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (1 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1.36 g (収率 73%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.87 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.17 (3H, s), 3.07 (2H, m), 3.17 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.65 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.05 (1H, d, J=9.0), 7.24 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.71 (2H, m), 7.90 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1738, 1675.

【0242】 (b) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-メチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

製造例 65 (a) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-メチル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (700 mg) をエタノール (15 ml) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第 24 巻、第 147 頁 (1992 年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従い 2-ピロリジノンより合成された 5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール (405 mg) 及びトリエチルアミン (0.57 ml) を加え、同温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 22%アセトニトリル/水) で精製することにより、無定形固体 565 mg を得た。この固体 151 mg をエタノール (4 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 157 mg (収率 66%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.85 (2H, m), 1.98-2.14 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.46-3.81 (6H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.07 (1H, d, J=9.0), 7.24 (1H, d, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1738, 1671, 1350, 1157.

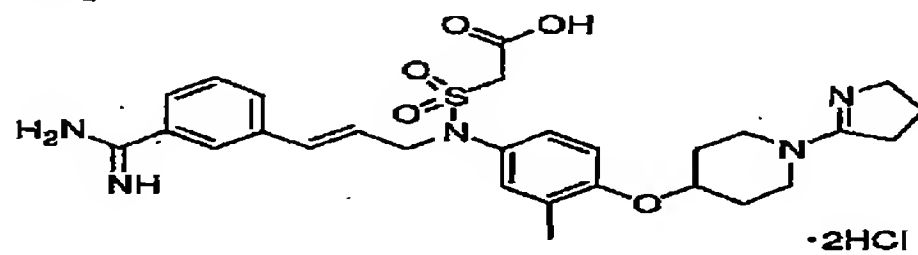
【0243】 製造例 66

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-メチルフェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩

【0244】

【化 14】

10



20

製造例 65 (b) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-メチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル (409 mg) を 4 N 塩酸 (12 ml) に溶解し、70℃で 2 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 17%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (10 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 266 mg (収率 60%) を無色無定形固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.72-1.86 (2H, m), 1.97-2.14 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.96 (2H, m), 3.47-3.80 (5H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 4.19 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.72 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.06 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1733, 1672, 1347, 1155.

【0245】 製造例 67

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-メチル-4-[1-(2,3,4,5-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

40

製造例 65 (a) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-メチル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (730 mg) をエタノール (15 ml) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第 24 巻、第 147 頁 (1992 年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従いピペリジン-2-オンより合成された 6-エトキシ-

50

2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン (482 mg) 及びトリエチルアミン (0.59 ml) を加え、同温で 2 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 28% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (6 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.39 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 331 mg (収率 36%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.64-1.70 (6H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.70 (2H, t, J=6.0), 3.25-3.37 (2H, m), 3.46-3.83 (4H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.06 (1H, d, J=9.0), 7.24 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.90 (1H, s); IR (KBr, cm⁻¹): 1738, 1674, 1637, 1351, 1157.

【0246】製造例 68

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-メチル-4-[1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 67 で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-メチル-4-[1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (265 mg) を 3 N 塩酸 (10 ml) に溶解し、60℃で 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (8 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 236 g (収率 93%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.64-1.82 (6H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.70 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.46-3.83 (4H, m), 4.21 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.05 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s); IR (KBr, cm⁻¹): 1733, 1676, 1637, 1347, 1156.

【0247】製造例 69

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロ

ロペニル]-N-[3-メチル-4-[1-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 65 (a) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-メチル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (640 mg) をエタノール (12 ml) に溶解し、室温で、7-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン (348 mg) 及びトリエチルアミン (0.26 ml) を加え、同温で 2.5 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.42 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 336 mg (収率 40%) を無色無定形固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.52-1.64 (4H, m), 1.68-1.82 (4H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.87 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.77-3.88 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.74 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.06 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 7.28 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s); IR (KBr, cm⁻¹): 1738, 1675, 1628, 1351, 1157.

【0248】製造例 70

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-メチル-4-[1-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 69 で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-メチル-4-[1-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (335 mg) を 3 N 塩酸 (10 ml) に溶解し、60℃で 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (10 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 258 mg (収率 80%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.53-1.65 (4H, m), 1.68-1.84 (4H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.16 (3H,

s), 2.88 (2H, m), 3.44-3.53 (2H, m), 3.62-3.93 (4 H, m), 4.19 (2H, s), 4.40 (2H, d, J=6.0), 4.74 (1 H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.05 (1H, d, J=9.0), 7.26 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1732, 1676, 1628, 1348, 1156.

【 0 2 4 9 】 製造例 7 1

N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - カルバモイル - 4 - [1 - (4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - ピロール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

【 0 2 5 0 】 (a) N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - カルバモイル - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 1 1 9 で得られた N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルバモイルフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (2 . 4 0 g) をジクロロメタン (2 0 m l) 及びエタノール (2 0 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を 2 . 5 時間通じた後、密栓をして室温で 6 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0 . 5 0 g を水 5 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (1 . 1 0 m l) を加えた後、室温で 1 3 時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 1 5 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (2 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (0 . 9 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0 . 6 0 g (収率 2 5 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.85-2.00 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.38 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.24 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.65-7.75 (3H, m), 7.90 (1H, m) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1736, 1671, 1658.

【 0 2 5 1 】 (b) N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - カルバモイル - 4 - [1 - (4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - ピロール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 7 1 (a) で得られた N - [3 - (3 - アミジノ

フェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - カルバモイル - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (5 0 0 m g) をエタノール (1 5 m l) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第 2 4 巻、第 1 4 7 頁 (1 9 9 2 年) [O rg. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従い 2 - ピロリジノンより合成された 5 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロール (3 4 0 m g) 及びトリエチルアミン (0 . 7 7 m l) を加え、同温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 1 5 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0 . 5 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 4 2 0 m g (収率 6 7 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.80-1.95 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.96 (2 H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.61 (2H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.51 (1H, d d, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, d, J=2.5), 7.87 (1H, s) ;

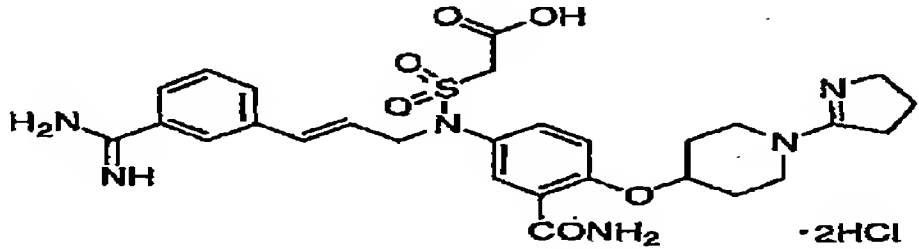
IR (KBr, cm⁻¹) : 1737, 1670.

【 0 2 5 2 】 製造例 7 2

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - カルバモイル - 4 - [1 - (4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - ピロール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

【 0 2 5 3 】

【 化 1 5 】



製造例 7 1 (b) で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - カルバモイル - 4 - [1 - (4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - ピロール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (3 8 0 m g) を 3 N 塩酸 (1 2 m l) に溶解し、6 0 °C で 3 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出

溶媒：1 3 %アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1 N 塩酸（1. 2 m l）及び水（5 m l）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 2 4 0 m g（収率 6 5 %）を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ ppm：1. 80-1. 95（2H, m），2. 00-2. 15（4H, m），2. 96（2H, m），3. 45-3. 55（1H, m），3. 55-3. 65（1H, m），3. 61（2H, m），3. 65-3. 75（1 H, m），3. 75-3. 85（1H, m），4. 24（2H, s），4. 47（2H, d, J=6. 0），4. 85（1H, m），6. 44（1H, dt, J=16. 0, 6. 0），6. 57（1H, d, J=16. 0），7. 28（1H, d, J=9. 0），7. 52（1H, dd, J=9. 0, 2. 5），7. 55（1H, t, J=8. 0），7. 67（1H, d, J=8. 0），7. 72（1H, d, J=8. 0），7. 77（1H, d, J=2. 5），7. 86（1H, s）；

IR（KBr, cm⁻¹）：1731, 1670.

【0 2 5 4】製造例 7 3

N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕-N-〔3-カルバモイル-4-〔1-（2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル）ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 7 1（a）で得られたN-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕-N-〔3-カルバモイル-4-（ピペリジン-4-イルオキシ）フェニル〕スルファモイル酢酸エチル（5 0 0 m g）をエタノール（1 5 m l）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第 2 4 巻、第 1 4 7 頁（1 9 9 2 年）[O rg. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従いピペリジン-2-オンより合成された6-エトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン（3 6 0 m g）及びトリエチルアミン（0. 7 7 m l）を加え、同温で一晩攪拌した。反応の進行が遅いため、6-エトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン（6 3 0 m g）及びトリエチルアミン（0. 7 7 m l）を加え、同温で1 日間攪拌した後、6-エトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン（3 2 0 m g）及びトリエチルアミン（0. 3 5 m l）を加え、さらに同温で1 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取H P L C（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：1 5 %アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（6 m l）に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液（0. 2 5 m l）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 2 0 0 m g（収率 3 1 %）を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ ppm：1. 24（3H, t, J=7. 0），1. 65-1. 90（6H, m），2. 00-2. 10（2H, m），2. 70（2 H, m），3. 34（2H, m），3. 40-3. 60（2H, m），3. 70-3. 85（2H, m），4. 21（2H, q, J=7. 0），4. 37（2H, s），4. 48（2H, d, J=6. 0），4. 87（1H, m），6. 44（1H, dt, J=16. 0,

6. 0），6. 59（1H, d, J=16. 0），7. 28（1H, d, J=9. 0），7. 52（1H, dd, J=9. 0, 3. 0），7. 56（1H, t, J=8. 0），7. 68（1H, d, J=8. 0），7. 73（1H, d, J=8. 0），7. 78（1H, d, J=3. 0），7. 86（1H, s）；

IR（KBr, cm⁻¹）：1737, 1673.

【0 2 5 5】製造例 7 4

N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕-N-〔3-カルバモイル-4-〔1-（2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル）ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 7 3 で得られたN-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕-N-〔3-カルバモイル-4-〔1-（2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル）ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩（2 0 0 m g）を3 N 塩酸（2 0 m l）に溶解し、6 0℃で3 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取H P L C（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：1 3 %アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1 N 塩酸（0. 9 m l）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1 3 7 g（収率 7 1 %）を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ ppm：1. 65-1. 90（6H, m），2. 00-2. 10（2H, m），2. 69（2H, m），3. 34（2H, m），3. 40-3. 60（2H, m），3. 70-3. 85（2H, m），4. 24（2H, s），4. 47（2H, d, J=6. 0），4. 86（1H, m），6. 44（1H, dt, J=16. 0, 6. 0），6. 57（1H, d, J=16. 0），7. 27（1H, d, J=9. 0），7. 52（1H, dd, J=9. 0, 3. 0），7. 55（1H, t, J=8. 0），7. 67（1H, d, J=8. 0），7. 72（1H, d, J=8. 0），7. 77（1H, d, J=3. 0），7. 86（1H, s）；

IR（KBr, cm⁻¹）：1731, 1674.

【0 2 5 6】製造例 7 5

N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕-N-〔3-カルバモイル-4-〔1-（3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 H-アゼピン-7-イル）ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 7 1（a）で得られたN-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕-N-〔3-カルバモイル-4-（ピペリジン-4-イルオキシ）フェニル〕スルファモイル酢酸エチル（4 0 0 m g）をエタノール（1 0 m l）に溶解し、室温で、7-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 H-アゼピン（2 8 0 m g）及びトリエチルアミン（0. 3 1 m l）を加え、同温で一晩攪拌した。反応の進行が遅いため、7-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 H-アゼピン（2 8 0 m g）及びトリエチルアミン（0. 3 1 m l）を加え、さらに4 0℃で1 2 時間攪拌した後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分

取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：2 0 % アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0. 2 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1 4 0 m g (収率 2 6 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1. 24 (3H, t, J=7. 0), 1. 50-1. 65 (4H, m), 1. 70-1. 75 (2H, m), 1. 80-1. 9 0 (2H, m), 2. 05-2. 15 (2H, m), 2. 85-2. 90 (2H, m), 3. 45-3. 50 (2H, m), 3. 55-3. 65 (1H, m), 3. 65-3. 75 (1 H, m), 3. 75-3. 85 (1H, m), 3. 85-3. 95 (1H, m), 4. 20 (2H, q, J=7. 0), 4. 37 (2H, s), 4. 47 (2H, d, J=6. 0), 4. 86 (1H, m), 6. 44 (1H, dt, J=16. 0, 6. 0), 6. 58 (1 H, d, J=16. 0), 7. 28 (1H, d, J=9. 0), 7. 51 (1H, dd, J=9. 0, 2. 5), 7. 55 (1H, t, J=8. 0), 7. 67 (1H, d, J= 8. 0), 7. 72 (1H, d, J=8. 0), 7. 78 (1H, d, J=2. 5), 7. 86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1737, 1672.

【 0 2 5 7 】 製造例 7 6

N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プ 20
ロペニル] - N - [3 - カルバモイル - 4 - [1 -
(3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - アゼピン - 7
- イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スル
ファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 7 5 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニ
ル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - カルバモ
イル - 4 - [1 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2
H - アゼピン - 7 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキ
シ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

(1 3 0 m g) を 3 N 塩酸 (1 0 m l) に溶解し、 6 30
0 ° C で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、
減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A;
YMC、溶出溶媒：1 2 % アセトニトリル／水) で精製し
た。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (0. 2 5 m l)
及び水 (5 m l) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させる
ことにより、標記化合物 5 0 m g (収率 4 0 %) を無色
無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1. 55-1. 65 (4H,
m), 1. 70-1. 75 (2H, m), 1. 80-1. 90 (2H, m), 2. 05-2. 15
(2H, m), 2. 85-2. 90 (2H, m), 3. 45-3. 50 (2H, m), 3. 5 40
5-3. 65 (1H, m), 3. 65-3. 75 (1H, m), 3. 80-3. 90 (1H,
m), 3. 90-4. 00 (1H, m), 4. 24 (2H, s), 4. 47 (2H, d, J
=6. 0), 4. 86 (1H, m), 6. 45 (1H, dt, J=16. 0, 6. 0), 6.
57 (1H, d, J=16. 0), 7. 27 (1H, d, J=9. 0), 7. 51 (1H,
dd, J=9. 0, 2. 5), 7. 54 (1H, t, J=8. 0), 7. 68 (1H,
d, J=8. 0), 7. 72 (1H, d, J=8. 0), 7. 77 (1H, d, J=2.
5), 7. 88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1732, 1674.

【 0 2 5 8 】 製造例 7 7

N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プ 50

ロペニル] - N - [4 - [1 - (4 , 5 - ジヒドロ - 3
H - ピロール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキ
シ] - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイ
ル酢酸エチル 2 塩酸塩

【 0 2 5 9 】 (a) N - [3 - (3 - アミジノフェニ
ル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (ピペリ
ジン - 4 - イルオキシ) - 3 - トリフルオロメチルフェ
ニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 1 2 2 で得られた N - [4 - (1 - t - ブトキシ
カルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - トリフ
ルオロメチルフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェ
ニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸
エチル (2. 0 6 g) をジクロロメタン (5 0 m l) 及
びエタノール (2 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷
下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 6 時間攪拌
した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール
(4 5 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0.
3 4 g を水 1 5 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水
(0. 6 3 m l) を加えた後、室温で 1 2 時間放置し
た。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2. 5 m
l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C
(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：2 5 % アセトニ
トリル／水) で精製した。得られた無定形固体をメタノ
ール (2 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶
液 (0. 5 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させるこ
とにより、標記化合物 1. 2 1 g (収率 6 0 %) を無色
無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1. 22 (3H, t, J=7.
0), 1. 87 (2H, m), 2. 08 (2H, m), 3. 11 (2H, m), 3. 33
(2H, m), 4. 18 (2H, q, J=7. 0), 4. 44 (2H, s), 4. 50
(2H, d, J=6. 5), 4. 89 (1H, m), 6. 44 (1H, dt, J=16.
0, 6. 5), 6. 57 (1H, d, J=16. 0), 7. 39 (1H, d, J=9.
0), 7. 55 (1H, t, J=8. 0), 7. 66-7. 73 (4H, m), 7. 85 (1
H, s) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1738, 1676.

【 0 2 6 0 】 (b) N - [3 - (3 - アミジノフェニ
ル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 -
(4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - ピロール - 2 - イル) ピペ
リジン - 4 - イルオキシ] - 3 - トリフルオロメチルフ
ェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 7 7 (a) で得られた N - [3 - (3 - アミジノ
フェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 -
(ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - トリフルオロメ
チルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

(8 0 0 m g) をエタノール (2 0 m l) に溶解し、室
温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロ
シージャーズ・インターナショナル、第 2 4 巻、第 1 4
7 頁 (1 9 9 2 年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 14
7 (1992)] に記載の方法に従い 2 - ピロリジノンより合
成された 5 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロ

ール (3 7 0 m g) 及びトリエチルアミン (0 . 8 7 m l) を加え、同温で一晩攪拌した。反応の進行が遅いため、5 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロール (1 2 0 m g) 及びトリエチルアミン (0 . 2 6 m l) を加え、さらに室温で 4 時間攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 2 6 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 6 2 2 m g (収率 7 0 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.82 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=8.0), 3.53-3.64 (4H, m), 3.72 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.45 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.96 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.44 (1H, d, J=10.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67-7.75 (4H, m), 7.90 (1H, s); IR (KBr, cm⁻¹) : 1739, 1672, 1353, 1144.

【 0 2 6 1 】 製造例 7 8

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - ピロール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩製造例 7 7 (b) で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - ピロール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (4 7 1 m g) を 3 N 塩酸 (2 0 m l) に溶解し、6 0 °C で 5 . 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 2 0 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 4 0 4 m g (収率 8 9 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.82 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.49-3.64 (4H, m), 3.70 (2H, m), 4.19 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.95 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, d, J=9.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.66-7.77 (4H, m), 7.89 (1H, s); IR (KBr, cm⁻¹) : 1739, 1672, 1353, 1144.

【 0 2 6 2 】 製造例 7 9

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモ

イル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 7 7 (a) で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (9 0 0 m g) をエタノール (2 0 m l) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第 2 4 巻、第 1 4 7 頁 (1 9 9 2 年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従いピペリジン - 2 - オンより合成された 6 - メトキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリジン (4 8 0 m g) 及びトリエチルアミン (0 . 9 8 m l) を加え、同温で一晩攪拌した。反応の進行が遅いため、6 - エトキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリジン (4 8 0 m g) 及びトリエチルアミン (0 . 9 8 m l) を加え、室温で 1 日間攪拌した後、さらに 4 0 °C で 1 日間攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 . 5 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 2 5 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 4 2 9 m g (収率 4 2 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.64-1.85 (6H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.27-3.39 (2H, m), 3.53-3.73 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.45 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.95 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, d, J=10.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.65-7.75 (4H, m), 7.88 (1H, s); IR (KBr, cm⁻¹) : 1739, 1675, 1355, 1141.

【 0 2 6 3 】 製造例 8 0

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩製造例 7 9 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (2 9 1 m g) を 3 N 塩酸 (2 0 m l) に溶解し、6 0 °C で 5 . 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 2 2 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 2 4 0 m g (収率 8 6 %) を

無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.63-1.85 (6H, m), 2.03 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.20-3.48 (2H, m), 3.52-3.76 (4H, m), 4.12 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.94 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.42 (1H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.73-7.78 (2H, m), 7.89 (1H, s) ;
IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1675, 1352, 1143.

【 0 2 6 4 】 製造例 8 1

N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - アゼピン - 7 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 7 7 (a) で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

(9 0 0 m g) をエタノール (2 0 m l) に溶解し、室温で、7 - メトキシ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - アゼピン (5 4 0 m g) 及びトリエチルアミン

(0 . 9 8 m l) を加え、同温で一晩攪拌した。反応の進行が遅いため、7 - メトキシ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - アゼピン (5 4 0 m g) 及びトリエチルアミン (0 . 9 8 m l) を加え、さらに室温で 5 時間攪拌した後、4 0 ° C で 1 日間攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC - Pack ODS - A ; YMC、溶出溶媒 : 3 0 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 3 4 0 m g (収率 3 3 %) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.52-1.67 (4H, m), 1.67-1.85 (4H, m), 2.06 (2H, m), 2.87 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.67-3.83 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.97 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.44 (1H, d, J=9.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67-7.75 (4H, m), 7.90 (1H, s) ;
IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1675, 1354, 1142.

【 0 2 6 5 】 製造例 8 2

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - アゼピン - 7 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 8 1 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 -

(3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - アゼピン - 7 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (3 0 7 m g) を 3 N 塩酸 (2 0 m l) に溶解し、6 0 ° C で 6 . 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC - Pack ODS - A ; YMC、溶出溶媒 : 2 3 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 2 1 8 m g (収率 7 4 %) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.46-1.67 (4H, m), 1.67-1.87 (4H, m), 2.07 (2H, m), 2.87 (2H, m), 3.42-3.52 (2H, m), 3.64-3.85 (4H, m), 4.27 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.96 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, d, J=10.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.66-7.76 (4H, m), 7.89 (1H, s) ;
IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676, 1351, 1144.

【 0 2 6 6 】 製造例 8 3

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] チアジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 4 7 (a) で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0 . 2 5 g) をエタノール (1 0 m l) に溶解し、室温で、インディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー、第 1 0 巻、第 3 2 3 頁 (1 9 7 2 年) [Indian J. Chem. , 10, 323 (1972)] に記載の方法に従い 3 - チオモルホリンより合成された 5 - エトキシ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] チアジン (0 . 2 4 g) 及びトリエチルアミン

(0 . 2 3 m l) を加え、同温で 4 時間攪拌した後、4 5 ° C で 3 時間攪拌し、室温で 1 1 時間放置した。さらに 4 5 ° C で 1 2 時間攪拌した後、室温で 1 1 時間放置した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC - Pack ODS - A ; YMC、溶出溶媒 : 2 0 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (4 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0 . 0 7 g (収率 2 4 %) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.73-1.82 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.91-2.96 (2H, m), 3.59-3.91 (8H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81-4.88 (1H,

m), 6.44 (1H, dt, J=15.5, 6.0), 6.58 (1H, d, J=15.5), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.51-7.60 (2H, m), 7.64-7.75 (2H, m), 7.87 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1737, 1674, 1633, 1350, 1155.

【0267】製造例84

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(2,3,5,6-テトラフルオロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩製造例47(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (930mg) をエタノール (20ml) に溶解し、室温で、2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン (0.16ml) 及びトリエチルアミン (0.64ml) を加え、同温で5時間攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 55%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物893mg (収率81%) を無色無定形固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.73-1.84 (2H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 3.38-3.48 (2H, m), 3.59-3.69 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s); IR (KBr, cm⁻¹): 1739, 1677, 1351, 1147.

【0268】製造例85

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(2,3,5,6-テトラフルオロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩製造例84で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(2,3,5,6-テトラフルオロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (356mg) を3N塩酸 (20ml) 及び4N塩化水素ジオキサン溶液 (20ml) の混合溶媒に溶解し、60℃で8.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 40%アセトニトリル/水〜アセトニトリルのみ) で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶

解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物322mg (収率94%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.72-1.84 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 3.38-3.48 (2H, m), 3.59-3.69 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.79 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1678, 1346, 1147.

【0269】製造例86

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(N-エチルホルムイミドイル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩製造例47(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.38g) をエタノール (20ml) に溶解し、室温で、アングバンテ・ケミイ、第75巻、第790頁 (1963年) [Angew. Chem., 75, 790 (1963)]に記載の方法に従いN-エチルホルムアミドより合成されたメチル N-エチルホルムイミデート (0.09g) 及びトリエチルアミン (0.30ml) を加えた後、同温で46時間攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液 (2ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5ml) に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液 (1ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.14g (収率35%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.16-1.27 (6H, m), 1.72-1.88 (2H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 3.40-3.48 (2H, m), 3.51-3.73 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.5), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.79-4.85 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52-7.59 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=13.5);

IR (KBr, cm⁻¹): 1738, 1697, 1675, 1350, 1156.

【0270】製造例87

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(N-エチルホルムイミドイル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩製造例86で得られたN-[3-(3-アミジノフェニ

ル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (N - エチルホルムイミドイル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 3 8 g) を 3 N 塩酸 (1 4 m l) に溶解し、6 0 °C で 6 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 1 8 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (2 m l) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0. 2 5 g (収率 6 7 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.19 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.88 (2H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 3.51-3.79 (6H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80-4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.52-7.60 (2H, m), 7.68-7.75 (2H, m), 7.89 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=13.5); IR (KBr, cm⁻¹): 1731, 1698, 1677, 1347, 1155.

【0 2 7 1】製造例 8 8

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (4, 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 4 7 (a) で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 7 5 g) をエタノール (2 5 m l) に溶解し、室温で、ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、第 1 0 巻、第 2 6 4 5 頁 (1 9 9 9 年) [Eur. J. Org. Chem., 10, 2645 (1999)] に記載の方法に従い 2 - オキサゾリドンより合成された 2 - エトキシ - 4, 5 - ジヒドロオキサゾール (0. 2 8 g) 及びトリエチルアミン (0. 6 8 m l) を加え、同温で 2 2 時間攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (5 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 2 3 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (1 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0. 5 6 g (収率 6 7 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.75-1.86 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 3.51-3.78 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=8.5), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.76-4.85 (3H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d,

J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52-7.60 (2H, m), 7.69 (1H, d, J=7.5), 7.73 (1H, d, J=7.5), 7.87 (1H, s); MS (FAB, m/z): 604 (M+H-2HCl)⁺.

【0 2 7 2】製造例 8 9

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (4, 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 8 8 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (4, 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 2 9 g) を 3 N 塩酸 (1 2 m l) に溶解し、6 0 °C で 1 0 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 1 7 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (2 m l) に溶解した後、これを減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0. 2 3 g (収率 8 2 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.76-1.87 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 3.51-3.78 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=8.5), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.77-4.84 (3H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52-7.61 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=7.5), 7.73 (1H, d, J=7.5), 7.88 (1H, s); IR (KBr, cm⁻¹): 1733, 1685, 1349, 1155.

【0 2 7 3】製造例 9 0

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (トロパン - 3 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 1 2 6 で得られた N - [3 - クロロ - 4 - (トロパン - 3 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 3 0 g) をジクロロメタン (2 5 m l) 及びエタノール (3 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 3. 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 5 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0. 4 0 g を水 5 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0. 9 0 m l) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 2 2 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (1 5 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1. 4 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1. 0 7 g (収率 7 0 %) を無

色無定形固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 2.05-2.30 (8H, m), 2.66 (3H, s), 3.94 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.40 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=6.0, 16.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.35-7.45 (2H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.69 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.88 (1H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675.

【0274】製造例91

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (トロパン-3-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸2塩酸塩
製造例90で得られたN- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (トロパン-3-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (700 mg) を3 N 塩酸 (20 ml) に溶解し、60℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：15%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1 N 塩酸 (3.3 ml) 及び水 (10 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物580 mg (収率86%) を無色無定形固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 2.05-2.30 (8H, m), 2.66 (3H, s), 3.93 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.83 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=6.0, 16.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.35-7.45 (2H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.68 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.87 (1H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1675.

【0275】製造例92

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-2H-アズニン-9-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸2塩酸塩
製造例47 (a) で得られたN- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.78 g) をエタノール (20 ml) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁 (1992年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従いアズナン-2-オンより合成された9-メトキシ-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-2H-アズニン (0.80 g) 及びトリエチルアミン (0.71 ml) を加えた後、同温で18時間攪拌し

た。反応の進行が遅いため、9-メトキシ-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-2H-アズニン (0.29 g) 及びトリエチルアミン (0.53 ml) を加え、さらに72時間攪拌した。反応液に4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (5 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：30%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-2H-アズニン-9-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩及び不純物の混合物0.28 g を無色無定形固体として得た。次いで、この混合物を3 N 塩酸 (10 ml) に溶解し、50℃で6時間攪拌した後、室温で61時間放置し、50℃でさらに7時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：23%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1 N 塩酸 (2 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.09 g (収率58%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.38-1.81 (12H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.78-2.85 (2H, m), 3.48-3.57 (2H, m), 3.59-3.72 (2H, m), 3.73-3.86 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=5.5), 4.80-4.88 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.51-7.60 (2H, m), 7.64-7.75 (2H, m), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1675, 1627, 1352, 1156.

【0276】製造例93

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- [1- (4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩
製造例59 (a) で得られたN- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (533 mg) をエタノール (10 ml) に溶解し、室温で、ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、第10巻、第2645頁 (1999年) [Eur. J. Org. Chem., 10, 2645 (1999)] に記載の方法に従い2-オキサゾリドンより合成された2-エトキシ-4, 5-ジヒドロオキサゾール (235 mg) 及びトリエチルアミン (0.43 ml) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃

縮した後、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：2 2 % アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0 . 3 6 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 2 7 8 m g (収率 4 7 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.66-1.80 (2H, m), 1.94-2.10 (2H, m), 3.62-3.82 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=8.5), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.68 (1H, m), 4.79 (2H, t, J=8.5), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.70 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

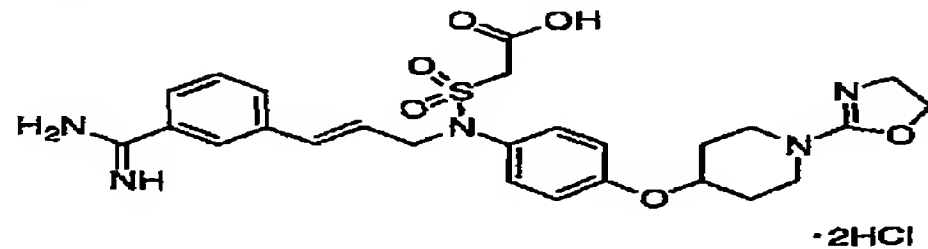
MS (FAB, m/z) : 570 (M+H-2HCl)⁺.

【 0 2 7 7 】 製造例 9 4

N- [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (4 , 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

【 0 2 7 8 】

【 化 1 6 】



製造例 9 3 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (4 , 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (2 7 2 m g) を 3 N 塩酸 (1 0 m l) に溶解し、6 0 °C で 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：1 5 % アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (4 m l) に溶解した後、これを減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 2 0 9 m g (収率 8 0 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.65-1.81 (2H, m), 1.97-2.10 (2H, m), 3.43-3.62 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=8.5), 4.21 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.68 (1H, m), 4.79 (2H, t, J=8.5), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.70 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1687, 1346, 1156.

【 0 2 7 9 】 製造例 9 5

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] エタンスルホンアミド 2 塩酸塩

【 0 2 8 0 】 (a) N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] エタンスルホンアミド 2 塩酸塩

参考例 1 2 9 で得られた N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] エタンスルホンアミド (9 5 5 m g) をジクロロメタン (4 0 m l) 及びエタノール (2 0 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 9 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (3 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (1 9 3 m g を水 1 0 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0 . 3 7 5 m l) を加えた後、室温で 1 2 時間放置した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：1 5 % アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (1 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 3 5 4 m g (収率 4 4 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.27 (3H, t, J=7.0), 1.83 (2H, m), 2.09 (2H, m), 3.03 (2H, m), 3.17 (2H, q, J=7.0), 3.19 (2H, m), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.64 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.00 (2H, d, J=9.0), 7.37 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.70 (2H, m), 7.89 (1H, s) ;

MS (FAB, m/z) : 443 (M+H-2HCl)⁺.

【 0 2 8 1 】 (b) N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] エタンスルホンアミド 2 塩酸塩

製造例 9 5 (a) で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] エタンスルホンアミド 2 塩酸塩 (3 1 1 m g) をエタノール (1 0 m l) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート塩酸塩 (2 6 0 m g) 及びトリエチルアミン (0 . 5 0 m l) を加えた後、同温で 1 2 時間攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：2 0 % アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (1 0 m l) に溶

解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液（0. 5 0 m l）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 2 4 3 m g（収率 6 2 %）を無色無定形固体として得た。
¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ ppm：1. 27（3H, t, J=7. 0）, 1. 72（2H, m）, 2. 04（2H, m）, 2. 30（3H, s）, 3. 18（2H, q, J=7. 0）, 3. 50-3. 59（2H, m）, 3. 72（1H, m）, 3. 84（1H, m）, 4. 45（2H, d, J=6. 0）, 4. 70（1H, m）, 6. 46（1H, dt, J=15. 5, 6. 0）, 6. 55（1H, d, J=15. 5）, 7. 01（2H, d, J=9. 0）, 7. 37（2H, d, J=9. 0）, 7. 54（1 H, t, J=8. 0）, 7. 71（2H, m）, 7. 91（1H, s）；
IR（KBr, cm⁻¹）：1674, 1625.

【0 2 8 2】製造例 9 6
N-〔4-（1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ）フェニル〕-N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-メチル-2-（E）-プロペニル〕エタンスルホンアミド 2 塩酸塩

【0 2 8 3】（a） N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-メチル-2-（E）-プロペニル〕-N-〔4-（ピペリジン-4-イルオキシ）フェニル〕エタ 20
ンスルホンアミド 2 塩酸塩

参考例 1 3 3 で得られた N-〔4-（1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ）フェニル〕-N-〔3-（3-シアノフェニル）-2-メチル-2-（E）-プロペニル〕エタンスルホンアミド（8 3 9 m g）をジクロロメタン（4 0 m l）及びエタノール（2 0 m l）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 8 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（3 0 m l）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（1 6 6 m g を水 1 0 m l 30
に溶解）及び 2 8 %アンモニア水（0. 3 2 m l）を加えた後、室温で 1 2 時間放置した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C（YMC-Pack ODS-A；YMC、溶出溶媒 1 5 %アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をメタノール（2 0 m l）に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液（1 m l）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 5 1 4 m g（収率 6 3 %）を無色無定形固体として得た。

¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ ppm：1. 27（3H, t, J=7. 0）, 1. 84（2H, m）, 1. 87（3H, s）, 2. 09（2H, m）, 3. 04（2H, m）, 3. 16（2H, q, J=7. 0）, 3. 20（2H, m）, 4. 39（2H, s）, 4. 64（1H, m）, 6. 35（1H, s）, 7. 01（2H, d, J=9. 5）, 7. 39（2H, d, J=9. 5）, 7. 47（1H, d, J=8. 0）, 7. 55（2H, m）, 7. 64（1H, d, J=8. 0）；
IR（KBr, cm⁻¹）：1675.

【0 2 8 4】（b） N-〔4-（1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ）フェニル〕-N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-メチル-2-（E） 50

-プロペニル〕エタンスルホンアミド 2 塩酸塩
製造例 9 6（a）で得られた N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-メチル-2-（E）-プロペニル〕-N-〔4-（ピペリジン-4-イルオキシ）フェニル〕エタンスルホンアミド 2 塩酸塩（3 0 3 m g）をエタノール（1 0 m l）に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩（2 4 6 m g）及びトリエチルアミン（0. 4 6 m l）を加えた後、同温で 1 2 時間攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液（0. 9 0 m l）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C（YMC-Pack ODS-A；YMC、溶出溶媒：2 0 %アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をメタノール（1 0 m l）に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液（0. 4 0 m l）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 1 7 0 m g（収率 4 5 %）を無色無定形固体として得た。

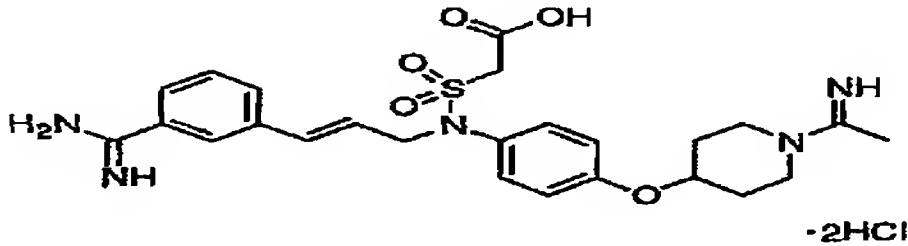
¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ ppm：1. 27（3H, t, J=7. 0）, 1. 71（2H, m）, 1. 87（3H, s）, 2. 04（2H, m）, 2. 30（3H, s）, 3. 17（2H, q, J=7. 0）, 3. 53（2H, m）, 3. 72（1H, m）, 3. 83（1H, m）, 4. 39（2H, s）, 4. 70（1H, m）, 6. 35（1H, s）, 7. 01（2H, d, J=9. 0）, 7. 39（2H, d, J=9. 0）, 7. 47（1H, d, J=8. 0）, 7. 55（1H, s）, 7. 55（1H, t, J=8. 0）, 7. 65（1H, d, J=8. 0）；
IR（KBr, cm⁻¹）：1673, 1626.

【0 2 8 5】製造例 9 7
N-〔4-（1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ）フェニル〕-N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 5 9（a）で得られた N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕-N-〔4-（ピペリジン-4-イルオキシ）フェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩（1 0 9 0 m g）をエタノール（4 0 m l）に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩（7 0 5 m g）及びトリエチルアミン（1. 3 0 m l）を加えた後、同温で 6 時間攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C（YMC-Pack ODS-A；YM 40
C、溶出溶媒：2 0 %アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をメタノール（1 5 m l）に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液（1 m l）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 8 1 2 m g（収率 7 0 %）を無色無定形固体として得た。
¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ ppm：1. 23（3H, t, J=7. 0）, 1. 67-1. 79（2H, m）, 2. 04（2H, m）, 2. 29（3H, s）, 3. 50（2H, m）, 3. 72（1H, m）, 3. 81（1H, m）, 4. 19（2 H, q, J=7. 0）, 4. 34（2H, s）, 4. 44（2H, d, J=6. 0）, 4. 70（1H, m）, 6. 45（1H, dt, J=16. 5, 6. 0）, 6. 55（1 H, d, J=16. 5）, 7. 04（2H, d, J=9. 5）, 7. 39（2H, d, J

=9.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;
IR (KBr, cm⁻¹) : 1738, 1673, 1626.

【 0 2 8 6 】 製造例 9 8
N- [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン- 4 - イ
ルオキシ) フェニル] - N- [3 - (3 - アミジノフェ
ニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸
2 塩酸塩
【 0 2 8 7 】
【 化 1 7 】



製造例 9 7 で得られた N- [4 - (1 - アセトイミドイ
ルピペリジン- 4 - イルオキシ) フェニル] - N- [3
- (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニ
ル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (4 4 0 m
g) を 3 N 塩酸 (3 0 m l) に溶解し、 8 0 °C で 3 時
間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮
し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出
溶媒 : 1 5 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られ
た無定形固体をメタノール (1 5 m l) に溶解し、 4 N
塩化水素ジオキサン溶液 (1 m l) を加えた後、減圧
下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付す
ことにより、標記化合物 3 3 1 m g (収率 7 8 %) を得
た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 1.73 (2H, m), 2.0
4 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.51 (2H, m), 3.72 (1H,
m), 3.80 (1H, m), 4.18 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.
0), 4.70 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.5, 6.0), 6.55
(1H, d, J=16.5), 7.03 (2H, d, J=8.5), 7.40 (2H,
d, J=8.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.
0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;
IR (KBr, cm⁻¹) : 1733, 1673, 1627.

【 0 2 8 8 】 製造例 9 9
N- [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン- 4 - イ
ルオキシ) フェニル] - N- [3 - (5 - アミジノ- 2
- フルオロフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] エタ
ンスルホンアミド 2 塩酸塩

【 0 2 8 9 】 (a) N- [3 - (5 - アミジノ- 2 -
フルオロフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N-
[4 - (ピペリジン- 4 - イルオキシ) フェニル] エタ
ンスルホンアミド 2 塩酸塩

参考例 2 3 6 で得られた N- [4 - (1 - t - ブトキシ
カルボニルピペリジン- 4 - イルオキシ) フェニル] -
N- [3 - (5 - シアノ- 2 - フルオロフェニル) - 2
- (E) - プロペニル] エタンスルホンアミド (2 . 0

0 g) をジクロロメタン (6 0 m l) 及びエタノール
(4 0 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を
通じた後、密栓をして室温で 7 時間攪拌した。反応液を
減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (5 0 m l) に溶
解し、塩化アンモニウム水溶液 (0 . 3 9 g を水 2 5 m
l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0 . 7 6 m l) を
加えた後、室温で 1 2 時間放置した。反応液に 4 N 塩
化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣
を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 2
0 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形
固体をメタノール (1 0 m l) に溶解し、 4 N 塩化水
素ジオキサン溶液 (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾
固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すこと
により、標記化合物 1 . 2 0 g (収率 6 1 %) を淡褐色
無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 1.27 (3H, t, J=7.
0), 1.82 (2H, m), 2.09 (2H, m), 3.04 (2H, m), 3.17
(2H, q, J=7.0), 3.18 (2H, m), 4.49 (2H, d, J=6.
0), 4.64 (1H, m), 6.55 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.61
(1H, d, J=16.0), 7.01 (2H, d, J=8.5), 7.37 (2H,
d, J=8.5), 7.45 (1H, m), 7.78 (1H, m), 8.11 (1H, m)
;
IR (KBr, cm⁻¹) : 3056, 1676.

【 0 2 9 0 】 (b) N- [4 - (1 - アセトイミドイ
ルピペリジン- 4 - イルオキシ) フェニル] - N- [3
- (5 - アミジノ- 2 - フルオロフェニル) - 2 -
(E) - プロペニル] エタンスルホンアミド 2 塩酸塩

製造例 9 9 (a) で得られた N- [3 - (5 - アミジノ
- 2 - フルオロフェニル) - 2 - (E) - プロペニル]
- N- [4 - (ピペリジン- 4 - イルオキシ) フェニ
ル] エタンスルホンアミド 2 塩酸塩 (5 3 4 m g) を
エタノール (2 0 m l) に溶解し、室温で、エチルアセ
トイミデート 塩酸塩 (3 7 1 m g) 及びトリエチルア
ミン (0 . 7 0 m l) を加えた後、同温で 1 2 時間攪拌
した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 m
l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C
(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 2 0 % アセトニ
トリル / 水) で精製した。得られた無定形固体をメタノ
ール (1 0 m l) に溶解し、 4 N 塩化水素ジオキサン溶液
(0 . 5 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。
これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標
記化合物 4 1 5 m g (収率 7 5 %) を無色無定形固体と
して得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 1.28 (3H, t, J=7.
0), 1.74 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.18
(2H, q, J=7.0), 3.52 (2H, m), 3.72 (1H, m), 3.81
(1H, m), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.70 (1H, m), 6.56
(1H, dt, J=16.5, 6.0), 6.62 (1H, d, J=16.5), 7.02
(2H, d, J=9.0), 7.37 (2H, d, J=9.0), 7.46 (1H, m),
7.78 (1H, m), 8.12 (1H, m) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 3113, 1674, 1625.

【0291】製造例100

N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-N- [3- (3-アミジノフェニル)-2- (E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

【0292】(a) N- [3- (3-アミジノフェニル)-2- (E)-プロペニル]-N- [2-メチル-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

参考例137で得られたN- [4- (1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-N- [3- (3-シアノフェニル)-2- (E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1.80g) をジクロロメタン (60ml) 及びエタノール (40ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をエタノール (50ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0.32g を水25ml に溶解) 及び28%アンモニア水 (0.62ml) を加えた後、室温で12時間放置した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20%アセトニトリル/水) で精製することにより、標記化合物0.78g (収率45%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.73 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.00 (2H, m), 3.18 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.25 (1H, m), 4.33 (1H, d, J=14.5), 4.45 (1H, m), 4.46 (1H, d, J=14.5), 4.59 (1H, m), 6.46 (2H, s), 6.88 (1H, d, J=9.0), 6.90 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=9.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.81 (1H, s) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1737, 1676.

【0293】(b) N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-N- [3- (3-アミジノフェニル)-2- (E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

製造例100 (a) で得られたN- [3- (3-アミジノフェニル)-2- (E)-プロペニル]-N- [2-メチル-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (631mg) をエタノール (30ml) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (397mg) 及びトリエチルアミン (0.75ml) を加えた後、同温で64時間攪拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液 (2ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 24%アセト

ニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (20ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (1ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物423mg (収率60%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=6.5), 1.65-1.79 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.48-3.59 (2H, m), 3.72 (1H, m), 3.85 (1H, m), 4.21 (2H, q, J=6.5), 4.28 (1H, dd, J=14.5, 6.0), 4.34 (1H, d, J=15.0), 4.43 (1H, dd, J=14.5, 4.5), 4.49 (1H, d, J=15.0), 4.70 (1H, m), 6.46 (1H, d, J=15.5), 6.49 (1H, m), 6.90 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.93 (1H, d, J=3.0), 7.41 (1H, d, J=9.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.72 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1738, 1673, 1624.

【0294】製造例101

N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メトキシフェニル]-N- [3- (3-アミジノフェニル)-2- (E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

【0295】(a) N- [3- (3-アミジノフェニル)-2- (E)-プロペニル]-N- [3-メトキシ-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

参考例141で得られたN- [4- (1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メトキシフェニル]-N- [3- (3-シアノフェニル)-2- (E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (985mg) をジクロロメタン (30ml) 及びエタノール (15ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (172mg を水10ml に溶解) 及び28%アンモニア水 (0.33ml) を加えた後、室温で13時間放置した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 17%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (20ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.40ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物560mg (収率58%) を淡黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.84 (2H, m), 2.05 (2H, m), 3.03 (2H, m), 3.19 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.38 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.56 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=15.5, 6.0), 6.57 (1H, d, J=15.5), 6.98 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.08 (1H, d, J=9.0), 7.11 (1

10

20

30

40

50

H, d, J=2.0), 7.55 (1H, t, J=7.5), 7.69 (1H, d, J=7.5), 7.73 (1H, d, J=7.5), 7.90 (1H, s); IR (KBr, cm⁻¹): 1737, 1675.

【0296】 (b) N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メトキシフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

製造例101 (a) で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-メトキシ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (392mg) をエタノール (20ml) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (241mg) 及びトリエチルアミン (0.45ml) を加えた後、同温で38時間攪拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.80ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (20ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.30ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物317mg (収率76%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.66-1.80 (2H, m), 2.01 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.47-3.59 (2H, m), 3.72 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.82 (1H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.39 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.62 (1H, m), 6.47 (1H, dt, J=15.5, 5.5), 6.57 (1H, d, J=15.5), 6.99 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.11 (2H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.91 (1H, s);

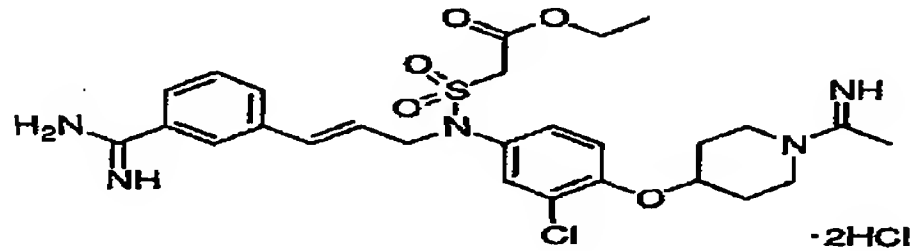
IR (KBr, cm⁻¹): 1738, 1674, 1625.

【0297】製造例102

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

【0298】

【化18】



製造例47 (a) で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]

10

20

30

40

50

スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (387mg) をエタノール (10ml) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (232mg) 及びトリエチルアミン (0.44ml) を加えた後、同温で5時間攪拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液 (1ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 22% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (20ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.25ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物268mg (収率66%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.80 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.55-3.78 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=15.5, 6.0), 6.58 (1H, d, J=15.5), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=3.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.90 (1H, s);

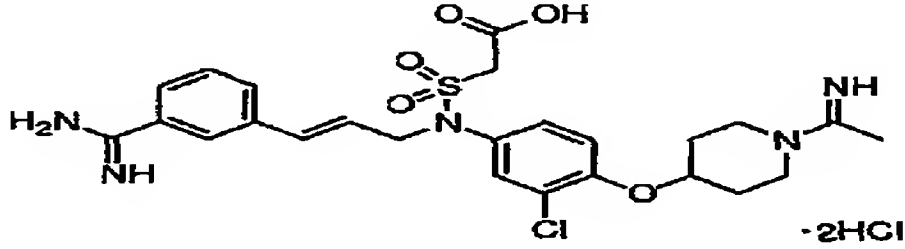
IR (KBr, cm⁻¹): 1738, 1673, 1623.

【0299】製造例103

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩

【0300】

【化19】



製造例102で得られたN-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (187mg) を3N 塩酸 (7ml) に溶解し、80℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒: 15% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (10ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.20ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物147mg (収率82%) を得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.79 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.54-3.75 (4H, m), 4.23 (2

H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.83 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s);
IR (KBr, cm⁻¹): 1734, 1673, 1625.

【0301】製造例104

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スル

ファモイル酢酸エチル 2塩酸塩
【0302】(a) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-フルオロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スル

ファモイル酢酸エチル 2塩酸塩
参考例145で得られたN-[4-(1-tert-ブトキシルカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル (1210mg) をジクロロメタン (30ml) 及びエタノール (20ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をエタノール (20ml) に溶解させた後、塩化アンモニウム水溶液 (215mg を水 10ml に溶解) 及び28%アンモニア水 (0.41ml) を加え、室温で17時間放置した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 17%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (15ml) に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液 (0.30ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物798mg (収率67%) を淡黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.85 (2H, m), 2.09 (2H, m), 3.06 (2H, m), 3.19 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.40 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=7.0), 4.68 (1H, m), 6.43 (1H, m), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.25 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.31 (1H, t, J=9.0), 7.43 (1H, dd, J=12.5, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, bs);
IR (KBr, cm⁻¹): 1737, 1675.

【0303】(b) N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

製造例104(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-フルオロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニ

ル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (467mg) をエタノール (25ml) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (293mg) 及びトリエチルアミン (0.55ml) を加えた後、同温で66時間攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 22%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (15ml) に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液 (0.30ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物284mg (収率57%) を無色無定形固体として得た。

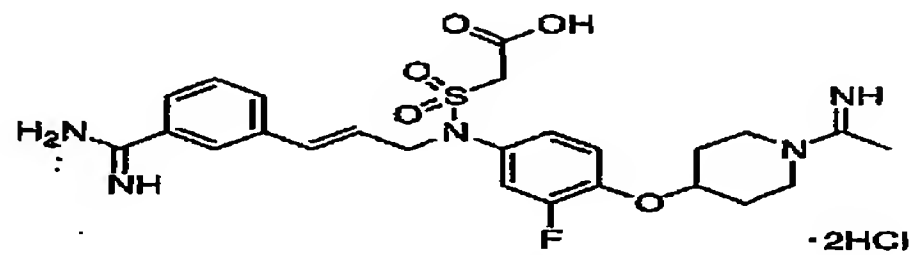
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.68-1.82 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.51 (1H, m), 3.59 (1H, m), 3.71 (1H, m), 3.86 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.76 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=15.5, 6.0), 6.57 (1H, d, J=15.5), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.35 (1H, t, J=9.0), 7.43 (1H, dd, J=12.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.73 (2H, m), 7.95 (1H, s);
IR (KBr, cm⁻¹): 1738, 1673, 1623.

【0304】製造例105

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩

【0305】

【化20】



製造例104(b)で得られたN-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (199mg) を3N塩酸 (7ml) に溶解し、80℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (10ml) に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液 (0.20ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物163mg (収率86%) を得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.77 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.52 (2H, m), 3.71 (1H,

m), 3.80 (1H, m), 4.23 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, m), 7.32 (1H, t, J=8.5), 7.43 (1H, dd, J=13.0, 2.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 3295, 1733, 1673, 1624.

【0306】製造例106

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(5-アミジノ-2-メチルフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

【0307】(a) N-[3-(5-アミジノ-2-メチルフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

参考例234で得られたN-[4-(1-tert-ブトキカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(5-シアノ-2-メチルフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(2.03g)をジクロロメタン(40ml)及びエタノール(40ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(45ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(0.36gを水15mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.68ml)を加えた後、室温で12時間放置した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をメタノール(20ml)に溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液(1ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物1.49g(収率75%)を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.82 (2H, m), 2.09 (2H, m), 2.22 (3H, s), 3.05 (2H, m), 3.21 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.66 (1H, m), 6.30 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.66 (1H, d, J=16.0), 7.05 (2H, d, J=9.5), 7.37 (1H, d, J=7.5), 7.38 (2H, d, J=9.5), 7.61 (1H, dd, J=7.5, 2.0), 7.86 (1H, d, J=2.0) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1738, 1674.

【0308】(b) N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(5-アミジノ-2-メチルフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

製造例106(a)で得られたN-[3-(5-アミジノ-2-メチルフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(1.43g)をエタノール(40ml)に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩(0.60g)及びトリエチルアミン(1.4ml)を加えた後、同温で13時間攪拌した。反応液に4N塩化水素酢酸エチル溶液(2ml)を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 25%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をメタノール(20ml)に溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液(0.8ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物1.18g(収率77%)を無色無定形固体として得た。

【0309】製造例107
N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩
製造例77(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(1.13g)をエタノール(20ml)に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩(0.65g)及びトリエチルアミン(1.20ml)を加えた後、同温で13時間攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 30%アセトニトリル/水)で精製した、得られた無定形固体をメタノール(20ml)に溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液(0.5ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物1.04g(収率87%)を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.67-1.80 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.49-3.61 (2H, m), 3.72 (1H, m), 3.83 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.35 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.72 (1H, m), 6.32 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.66 (1H, d, J=16.0), 7.06 (2H, d, J=9.5), 7.38 (1H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.5), 7.64 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.88 (1H, d, J=2.0) ;
IR (KBr, cm⁻¹) : 1738, 1675, 1626.

【0309】製造例107

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

製造例77(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(1.13g)をエタノール(20ml)に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩(0.65g)及びトリエチルアミン(1.20ml)を加えた後、同温で13時間攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 30%アセトニトリル/水)で精製した、得られた無定形固体をメタノール(20ml)に溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液(0.5ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物1.04g(収率87%)を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.81 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.59-3.73 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.5), 4.96 (1H, m), 6.47 (1H, dt, J=16.5, 6.5), 6.58 (1H, d, J=16.5), 7.44 (1H, d, J=9.5), 7.56 (1H, t, J=8.0), 7.71 (4H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1739, 1673, 1618.

【0310】製造例108

N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル]-N- [3- (3-アミジノフェニル)-2- (E)-プロペニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 1 0 7 で得られた N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル]-N- [3- (3-アミジノフェニル)-2- (E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (3 2 1 m g) を 3 N 塩酸 (1 5 m l) に溶解し、8 0 °C で 3 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下溶媒を留去し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：2 0 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (1 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0 . 5 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 2 3 1 m g (収率 7 5 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.79 (2H, m), 2.0 5 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.40-3.75 (4H, m), 4.32 (2 H, s), 4.50 (2H, d, J=6.5), 4.96 (1H, m), 6.47 (1H, dt, J=17.0, 6.5), 6.57 (1H, d, J=17.0), 7.43 (1H, d, J=10.0), 7.54 (1H, d, J=7.5), 7.71 (4H, m), 7.9 2 (1H, s) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 3102, 1734, 1675, 1617.

【 0 3 1 1 】 製造例 1 0 9

N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メチルフェニル]-N- [3- (3-アミジノフェニル)-2- (E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 6 5 (a) で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル)-2- (E)-プロペニル]-N- [3-メチル-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (1 . 2 3 g) をエタノール (4 0 m l) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (0 . 5 2 g) 及びトリエチルアミン (1 . 2 0 m l) を加えた後、同温で 1 3 時間攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：2 2 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (2 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (0 . 6 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1 . 1 0 g (収率 8 4 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.77 (2H, m), 2.03 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.60 - 3.80 (4H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.73 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.

0), 7.06 (1H, d, J=9.0), 7.25 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.71 (2 H, m), 7.91 (1H, s) ;

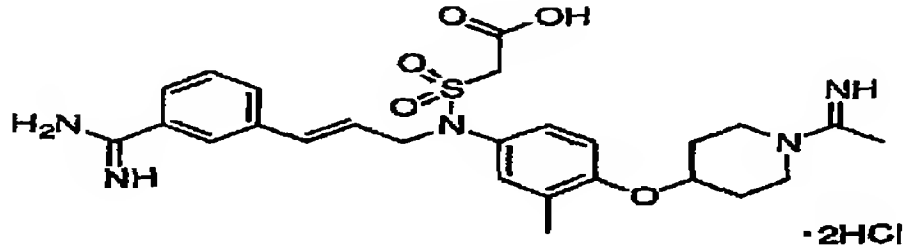
IR (KBr, cm⁻¹) : 1738, 1672, 1624.

【 0 3 1 2 】 製造例 1 1 0

N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メチルフェニル]-N- [3- (3-アミジノフェニル)-2- (E)-プロペニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

【 0 3 1 3 】

【 化 2 1 】



製造例 1 0 9 で得られた N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メチルフェニル]-N- [3- (3-アミジノフェニル)-2- (E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (4 8 0 m g) を 3 N 塩酸 (1 5 m l) に溶解し、8 0 °C で 3 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下溶媒を留去し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：2 0 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (1 5 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0 . 5 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 3 1 5 m g (収率 6 9 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.78 (2H, m), 2.0 2 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.62 (4H, m), 3.71 (2H, s), 4.12 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.70 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.50 (1H, d, J=16.0), 7.02 (1H, d, J=8.5), 7.36 (1H, s), 7.37 (1H, d, J=8.5), 7.52 (1H, d, J=8.0), 7.67 (1H, d, J=7.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 3067, 1678, 1608, 1497.

【 0 3 1 4 】 製造例 1 1 1

N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル]-N- [3- (3-アミジノ-5-メチルフェニル)-2- (E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

【 0 3 1 5 】 (a) N- [3- (3-アミジノ-5-メチルフェニル)-2- (E)-プロペニル]-N- [4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 1 4 8 で得られた N- [4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル]-

N- [3 - (3 -シアノ-5-メチルフェニル) - 2 - (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1 . 5 9 g) をジクロロメタン (1 5 m l) 及びエタノール (1 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 4 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0 . 2 1 g を水 4 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0 . 5 3 m l) を加えた後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 2 0 % アセトニトリル / 水) で精製することにより、標記化合物 1 . 1 0 g (収率 8 0 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.85 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.06 (2H, m), 3.18 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=5.5), 4.66 (1H, m), 6.41 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.51 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.38 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.68 (1H, s) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1737, 1674.

【 0 3 1 6 】 (b) N- [4 - (1 -アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N- [3 - (3 -アミジノ-5-メチルフェニル) - 2 - (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩
製造例 1 1 1 (a) で得られた N- [3 - (3 -アミジノ-5-メチルフェニル) - 2 - (E) -プロペニル] -N- [4 - (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (8 0 0 m g) をエタノール (2 5 m l) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (1 4 0 0 m g) 及びトリエチルアミン (2 . 2 m l) を加えた後、同温で 2 7 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 2 0 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (2 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを酢酸エチルに懸濁させた後、ろ取することにより、標記化合物 4 0 0 m g (収率 4 1 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.70 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.45-3.65 (2H, m), 3.65-3.95 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=5.5), 4.71 (1H, m), 6.41 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.51 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.56 (計2H, 各s), 7.70 (1H, s) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1738, 1672, 1625.

【 0 3 1 7 】 製造例 1 1 2
N- [4 - (1 -アセトイミドイルピペリジン-4-イ

ルオキシ) フェニル] -N- [3 - (3 -アミジノ-5-メチルフェニル) - 2 - (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 1 1 1 で得られた N- [4 - (1 -アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N- [3 - (3 -アミジノ-5-メチルフェニル) - 2 - (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (2 0 0 m g) を 1 N 塩酸 (8 m l) に溶解し、8 0 °C で 8 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下溶媒を留去し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 2 0 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を水に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (0 . 2 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1 1 0 m g (収率 5 7 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.60-1.85 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.40-3.65 (2H, m), 3.65-3.95 (2H, m), 4.20 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=5.0), 4.70 (1H, m), 6.41 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.51 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.55 (計2H, 各s), 7.69 (1H, s) ;

MS (FAB, m/z) : 528 (M+H-2HCl)⁺.

【 0 3 1 8 】 製造例 1 1 3
N- [4 - (1 -アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N- [3 - (3 -アミジノ-4-フルオロフェニル) - 2 - (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

【 0 3 1 9 】 (a) N- [3 - (3 -アミジノ-4-フルオロフェニル) - 2 - (E) -プロペニル] -N- [4 - (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 1 5 0 で得られた N- [4 - (1 -t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N- [3 - (3 -シアノ-4-フルオロフェニル) - 2 - (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1 5 3 0 m g) をジクロロメタン (1 5 m l) 及びエタノール (1 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 4 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (2 0 0 m g を水 4 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0 . 5 0 m l) を加えた後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 2 0 % アセトニトリル / 水) で精製することにより、標記化合物 5 5 0 m g (収率 4 1 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.75-1.95 (2H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.95-3.15 (2H, m), 3.15-3.30 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0),

10

20

30

40

50

4.33 (2H, s), 4.42 (2H, d, J=6.0), 4.65 (1H, m), 6.35 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.53 (1H, d, J=16.0), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.38 (2H, d, J=9.0), 7.42 (1H, m), 7.73 (2H, m);
IR (KBr, cm⁻¹): 1737, 1677.

【0320】(b) N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノ-4-フルオロフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

製造例113 (a) で得られたN-[3-(3-アミジノ-4-フルオロフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (350mg) をエタノール (14ml) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (160mg) 及びトリエチルアミン (0.36ml) を加えた後、同温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (8ml) に溶解し、4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (0.5ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物279mg (収率65%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.73 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.40-3.65 (2H, m), 3.65-3.90 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.42 (2H, d, J=5.5), 4.71 (1H, m), 6.35 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.54 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.38 (2H, d, J=9.0), 7.40 (1H, m), 7.73 (2H, m);

IR (KBr, cm⁻¹): 1738, 1675, 1618.

【0321】製造例114

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]アセトアミド 2塩酸塩

【0322】(a) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アセトアミド 2塩酸塩

参考例156で得られたN-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]アセトアミド (1203mg) をジクロロメタン (60ml) 及びエタノール (30ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で7時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (50ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (271mg を水25mlに溶解) 及び28%ア

ンモニア水 (0.51ml) を加えた後、室温で12時間放置した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液

(1.50ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 13%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (10ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (1.50ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物853mg (収率72%) を淡黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.78 (3H, s), 1.83 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.90-3.30 (4H, m), 4.39 (2H, m), 4.50-4.80 (1H, m), 6.40-6.60 (2H, m), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.28 (2H, d, J=9.0), 7.55 (1H, t, J=7.5), 7.71 (1H, d, J=7.5), 7.73 (1H, d, J=7.5), 7.94 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1675, 1626.

(b) N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]アセトアミド 2塩酸塩

製造例114 (a) で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アセトアミド 2塩酸塩 (400mg) をメタノール (20ml) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (320mg) 及びトリエチルアミン (0.60ml) を加えた後、同温で12時間攪拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液 (1ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (10ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.50ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物342mg (収率79%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.74 (2H, m), 1.78 (3H, s), 2.04 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.45-3.95 (4H, m), 4.39 (2H, m), 4.60-4.80 (1H, m), 6.40-6.60 (2H, m), 7.05 (2H, d, J=8.5), 7.28 (2H, d, J=8.5), 7.55 (1H, t, J=7.5), 7.65-7.80 (2H, m), 7.95 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1672, 1624.

【0323】製造例115

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-2-ヒドロキシアセトアミド 2塩酸塩

(a) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-

イルオキシ) フェニル] - 2-ヒドロキシアセトアミド
2 塩酸塩

参考例 1 5 7 で得られた N- [4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] - N- [3- (3-シアノフェニル) - 2- (E) - プロペニル] - 2-ヒドロキシアセトアミド (9 7 7 m g) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (1 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 7 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (2 1 3 m g を水 1 0 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0. 4 0 m l) を加えた後、室温で 1 2 時間放置した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 1 1 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (1 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0. 5 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 6 8 5 m g (収率 7 2 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.84 (2H, m), 2.1 0 (2H, m), 2.90-3.80 (6H, m), 4.36 (2H, m), 4.65 (1 H, m), 6.50 (2H, m), 7.03 (2H, d, J=8.5), 7.28 (2H, d, J=8.5), 7.55 (1H, t, J=7.5), 7.65-7.80 (2H, m), 7.92 (1H, s) ;
IR (KBr, cm⁻¹) : 1673.

(b) N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] - N- [3- (3-アミノフェニル) - 2- (E) - プロペニル] - 2-ヒドロキシアセトアミド 2 塩酸塩

製造例 1 1 5 (a) で得られた N- [3- (3-アミノフェニル) - 2- (E) - プロペニル] - N- [4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] - 2-ヒドロキシアセトアミド 2 塩酸塩 (3 8 5 m g) をメタノール (2 0 m l) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (3 0 0 m g) 及びトリエチルアミン (0. 5 6 m l) を加えた後、同温で 1 2 時間攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 1 4 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (1 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0. 5 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 3 3 6 m g (収率 8 0 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.73 (2H, m), 2.0 5 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.30-3.90 (6H, m), 4.39 (2 H, m), 4.69 (1H, m), 6.40-6.60 (2H, m), 7.04 (2H,

d, J=9.0), 7.28 (2H, d, J=9.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.65-7.80 (2H, m), 7.93 (1H, s) ;
IR (KBr, cm⁻¹) : 1671.

【0 3 2 4】製造例 1 1 6

3- [3- [N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] - N-ベンジルアミノ] - 1- (E) - プロペニル] ベンズアミジン 3 塩酸塩

【0 3 2 5】(a) 3- [3- [N-ベンジル-N- [4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] アミノ] - 1- (E) - プロペニル] ベンズアミジン 3 塩酸塩

参考例 1 5 5 で得られた 3- [3- [N-ベンジル-N- [4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] アミノ] - 1- (E) - プロペニル] ベンズニトリル (9 1 6 m g) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (1 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 7 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (1 8 7 m g を水 1 0 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0. 4 6 m l) を加えた後、室温で 1 2 時間放置した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [Cosmosil (登録商標) 75 C18 - PREP; Nacalai Tesque、溶出溶媒: 5 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (1 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0. 5 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 5 8 1 m g (収率 6 0 %) を淡褐色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.78 (2H, m), 2.0 3 (2H, m), 2.98 (2H, m), 3.15 (2H, m), 4.35 (2H, m), 4.50 (1H, m), 4.76 (2H, m), 6.61 (1H, dt, J=1 6.0, 6.5), 6.70 (1H, d, J=16.0), 6.93 (2H, m), 7.2 0-7.35 (3H, m), 7.35-7.50 (4H, m), 7.57 (1H, t, J= 8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1675.

【0 3 2 6】(b) 3- [3- [N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] - N-ベンジルアミノ] - 1- (E) - プロペニル] ベンズアミジン 3 塩酸塩

製造例 1 1 6 (a) で得られた 3- [3- [N-ベンジル-N- [4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] アミノ] - 1- (E) - プロペニル] ベンズアミジン 3 塩酸塩 (3 3 5 m g) をメタノール (2 0 m l) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (2 3 0 m g) 及びトリエチルアミン (0. 5 1 m l)

10

20

30

40

50

を加えた後、同温で 1 2 時間攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 3 0 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (1 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0 . 5 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 2 5 2 m g (収率 7 0 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.50-1.75 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.40 -3.90 (4H, m), 4.40 (2H, m), 4.50-4.90 (3H, m), 6.63 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.74 (1H, d, J=16.0), 6.97 (2H, d, J=8.5), 7.15-7.30 (3H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 7.56 (1H, t, J=7.5), 7.66 (1H, d, J=7.5), 7.77 (1H, d, J=7.5), 7.92 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹) : 1672, 1624.

【 0 3 2 7 】 製造例 1 1 7

3 - [3 - [N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンズアミジン 3 塩酸塩

【 0 3 2 8 】 (a) 3 - [3 - [N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンズアミジン 3 塩酸塩

参考例 1 5 1 で得られた 3 - [3 - [N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンズニトリル (9 0 0 m g) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (1 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 7 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (2 2 2 m g を水 1 0 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0 . 5 4 m l) を加えた後、室温で 1 2 時間放置した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 1 5 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (1 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0 . 5 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 7 3 5 m g (収率 7 7 %) を黄色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.82 (2H, m), 2.05 (2H, m), 3.03 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.95-4.10 (2H, m), 4.50-4.65 (1H, m), 6.55 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.79 (1H, d, J=16.0), 7.05 (2H, m), 7.20-7.45 (2H, m), 7.61 (1H, t, J=8.0), 7.70-7.80 (2H, m), 7.87 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹) : 1675.

【 0 3 2 9 】 (b) 3 - [3 - [N - [4 - (1 - ア

セトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンズアミジン 3 塩酸塩

製造例 1 1 7 (a) で得られた 3 - [3 - [N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンズアミジン 3 塩酸塩

(3 4 5 m g) をメタノール (2 0 m l) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (1 8 5 m g) 及びトリエチルアミン (0 . 5 2 m l) を加えた後、同温で 1 2 時間攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 3 0 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (1 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0 . 5 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 2 7 2 m g (収率 7 2 %) を黄色無定形固体として得た。¹ H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.73 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.30 (s, 3H), 3.40-3.95 (4H, m), 4.06 (2H, d, J=6.5), 4.69 (1H, m), 6.56 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.80 (1H, d, J=16.0), 7.10 (2H, d, J=9.0), 7.35-7.55 (2H, m), 7.60 (1H, t, J=8.0), 7.70-7.80 (2H, m), 7.87 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹) : 1672, 1625.

【 0 3 3 0 】 製造例 1 1 8

3 - [3 - [N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - イソプロピルアミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンズアミジン 3 塩酸塩

【 0 3 3 1 】 (a) 3 - [3 - [N - イソプロピル - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンズアミジン 3 塩酸塩

参考例 1 5 4 で得られた 3 - [3 - [N - 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル - N - イソプロピルアミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンズニトリル (7 0 5 m g) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (1 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 7 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (1 5 9 m g を水 1 0 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0 . 3 9 m l) を加えた後、室温で 1 2 時間放置した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 1 5 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (1 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0 . 5 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことによ

50

り、標記化合物 5 7 0 m g (収率 7 0 %) を淡褐色無定形固体として得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.16 (3H, m), 1.40 (3H, m), 1.82 (2H, m), 2.07 (2H, m), 3.03 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.98 (1H, m), 4.41 (2H, m), 4.68 (1H, m), 6.40 (1H, m), 6.72 (1H, d, J=16.0), 7.13 (2H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 7.70-7.85 (4H, m) ; IR (KBr, cm^{-1}) : 1675.

【0332】 (b) 3-[3-[N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-イソプロピルアミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンズアミジン 3塩酸塩

製造例 118 (a) で得られた 3-[3-[N-イソプロピル-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンズアミジン 3塩酸塩 (310 m g) をメタノール (20 m l) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (229 m g) 及びトリエチルアミン (0.52 m l) を加えた後、同温で 12 時間攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 15 %アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (10 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.50 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 259 m g (収率 77 %) を淡褐色無定形固体として得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.17 (3H, d, J=6.0), 1.43 (3H, d, J=6.0), 1.70 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.45-4.05 (5H, m), 4.41 (2H, m), 4.74 (1H, m), 6.42 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.73 (1H, d, J=16.0), 7.15 (2H, d, J=8.5), 7.50-7.65 (2H, m), 7.70-7.90 (4H, m) ; IR (KBr, cm^{-1}) : 1672, 1623.

【0333】製造例 119

2-[N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]アミノ]酢酸エチル 3塩酸塩

【0334】 (a) 2-[N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]酢酸エチル 3塩酸塩

参考例 158 で得られた 2-[N-[4-(1- α -トキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]アミノ]酢酸エチル (1305 m g) をジクロロメタン (30 m l) 及びエタノール (15 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 7 時間攪拌した。反応液を減圧下

濃縮した後、残渣をエタノール (20 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (269 m g を水 10 m l に溶解) 及び 28 %アンモニア水 (0.66 m l) を加えた後、室温で 12 時間放置した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 20 %アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (10 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.50 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 652 m g (収率 48 %) を淡黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.18 (3H, t, J=7.0), 1.80 (2H, m), 2.04 (2H, m), 3.00 (2H, m), 3.17 (2H, m), 4.11 (2H, q, J=7.0), 4.10-4.20 (4H, m), 4.42 (1H, m), 6.55 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.65 (2H, d, J=9.0), 6.67 (1H, d, J=16.0), 6.87 (2H, d, J=9.0), 7.56 (1H, t, J=7.5), 7.65-7.80 (2H, m), 7.91 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1747, 1675.

(b) 2-[N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]アミノ]酢酸エチル 3塩酸塩

製造例 119 (a) で得られた 2-[N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]酢酸エチル 3塩酸塩 (400 m g) をメタノール (20 m l) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (270 m g) 及びトリエチルアミン (0.61 m l) を加えた後、同温で 12 時間攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 24 %アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (10 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.50 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 350 m g (収率 81 %) を淡黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.18 (3H, t, J=7.0), 1.70 (2H, m), 1.99 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.45-3.85 (4H, m), 4.11 (2H, q, J=7.0), 4.15-4.25 (4H, m), 4.48 (1H, m), 6.56 (1H, dt, J=16.0, 4.5), 6.66 (2H, d, J=9.0), 6.67 (1H, d, J=16.0), 6.88 (2H, d, J=9.0), 7.56 (1H, t, J=8.0), 7.65-7.80 (2H, m), 7.92 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1747, 1672, 1623.

【0335】製造例 120

3-[3-[N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-エチルアミ

10

20

30

40

50

ノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンズアミジン 3 塩酸塩

【0 3 3 6】 (a) 3 - [3 - [N - エチル - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンズアミジン 3 塩酸塩

参考例 1 5 3 で得られた 3 - [3 - [N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - エチルアミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンゾニトリル (7 7 0 m g) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (1 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 7 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (1 7 8 m g を水 1 0 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0 . 4 4 m l) を加えた後、室温で 1 2 時間放置した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 2 0 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (1 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0 . 5 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 5 7 0 m g (収率 7 0 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.07 (3H, t, J=7.0), 1.83 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.95-3.25 (4H, m), 3.60 (2H, m), 4.30 (2H, m), 4.69 (1H, m), 6.48 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.72 (1H, d, J=16.0), 7.15 (2H, d, J=8.5), 7.56 (1H, t, J=7.5), 7.66 (1H, d, J=7.5), 7.70-8.00 (4H, m) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1675.

【0 3 3 7】 (b) 3 - [3 - [N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - エチルアミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンズアミジン 3 塩酸塩

製造例 1 2 0 (a) で得られた 3 - [3 - [N - エチル - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンズアミジン 3 塩酸塩 (4 2 0 m g) をメタノール (2 0 m l) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (3 1 9 m g) 及びトリエチルアミン (0 . 7 2 m l) を加えた後、同温で 1 2 時間撹拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 2 0 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (1 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0 . 5 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 2 8 7 m g (収

率 6 3 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.09 (3H, t, J=7.0), 1.71 (2H, m), 2.03 (2H, m), 2.32 (3H, s), 3.50-3.95 (6H, m), 4.30 (2H, m), 4.75 (1H, m), 6.49 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.73 (1H, d, J=16.0), 7.00-7.30 (2H, m), 7.58 (1H, t, J=7.5), 7.67 (1H, d, J=7.5), 7.75-7.90 (4H, m) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1673, 1623.

【0 3 3 8】製造例 1 2 1 N - [4 - (1 - アセトイミドイルピロリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

【0 3 3 9】 (a) N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (ピロリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 1 6 0 で得られた N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピロリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (2 3 4 9 m g) をジクロロメタン (6 0 m l) 及びエタノール (3 0 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 7 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (1 0 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (4 4 0 m g を水 5 0 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0 . 8 3 m l) を加えた後、室温で 1 2 時間放置した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 1 8 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (1 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0 . 5 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 2 7 2 m g (収率 1 2 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 2.05-2.25 (2H, m), 3.15-3.50 (4H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.5), 5.12 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.01 (2H, d, J=9.0), 7.42 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.65-7.75 (2H, m), 7.90 (1H, s) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1737, 1675.

【0 3 4 0】 (b) N - [4 - (1 - アセトイミドイルピロリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 1 2 1 (a) で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (ピロリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] スルファモ

イル酢酸エチル 2 塩酸塩 (4 0 0 m g) をメタノール (2 0 m l) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (3 5 0 m g) 及びトリエチルアミン (0 . 5 0 m l) を加えた後、同温で 1 2 時間撹拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 2 0 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (1 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0 . 5 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 2 5 5 m g (収率 5 9 %) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 2.10-2.30 (2H, m), 2.26及び2.29 (計 3H, 各 s), 3.40-4.05 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.5), 5.10-5.30 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.01及び7.02 (計 2H, 各 d, J=9.0), 7.42及び7.43 (計 2H, 各 d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=7.5), 7.65-7.75 (2H, m), 7.91 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1672, 1629.

【 0 3 4 1 】 製造例 1 2 2

2 - [N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] アミノ] プロピオン酸エチル 3 塩酸塩

【 0 3 4 2 】 (a) 2 - [N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ] プロピオン酸エチル 3 塩酸塩

参考例 1 5 9 で得られた 2 - [N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] アミノ] プロピオン酸エチル (8 8 2 m g) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (1 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 7 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (1 7 7 m g を水 1 0 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0 . 4 3 m l) を加えた後、室温で 1 2 時間放置した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 2 5 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (1 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0 . 5 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 3 8 4 m g 及び純度の低い標記化合物 2 0 0 m g (収率 4 1 % 以上) をそれぞれ褐色無定形固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.16 (3H, t, J=7.

0), 1.44 (3H, d, J=7.0), 1.78 (2H, m), 2.04 (2H, m), 3.01 (2H, m), 3.18 (2H, m), 4.09 (2H, q, J=7.0), 3.96-4.15 (2H, m), 4.42 (1H, m), 4.55 (1H, q, J=7.0), 6.55 (1H, dt, J=16.0, 4.5), 6.64 (1H, d, J=16.0), 6.72 (2H, d, J=8.5), 6.86 (2H, d, J=8.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1745, 1681.

【 0 3 4 3 】 (b) 2 - [N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] アミノ] プロピオン酸エチル 3 塩酸塩

製造例 1 2 2 (a) で得られた 2 - [N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ] プロピオン酸エチル 3 塩酸塩を含む混合物 (5 4 4 m g) をメタノール (3 0 m l) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (3 6 0 m g) 及びトリエチルアミン (0 . 8 1 m l) を加えた後、同温で 1 2 時間撹拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 2 5 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (1 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0 . 5 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 4 6 8 m g (収率 2 行程 4 7 %) を淡褐色無定形固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.15 (3H, t, J=7.0), 1.45 (3H, d, J=7.0), 1.68 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.45-3.60 (2H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 4.09 (2H, q, J=7.0), 3.95-4.20 (2H, m), 4.49 (1H, m), 4.56 (1H, q, J=7.0), 6.56 (1H, dt, J=16.0, 4.5), 6.64 (1H, d, J=16.0), 6.76 (2H, d, J=9.0), 6.87 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1745, 1673, 1623.

【 0 3 4 4 】 製造例 1 2 3

3 - [3 - [N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - メチルアミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンズアミジン 3 塩酸塩

【 0 3 4 5 】 (a) 3 - [3 - [N - メチル - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンズアミジン 3 塩酸塩

参考例 1 5 2 で得られた 3 - [3 - [N - 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル - N - メチルアミノ] - 1 - (E) - プロペニル]

ル] ベンゾニトリル (7 6 1 m g) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (1 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で7時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (1 8 1 m g を水 1 0 m l に溶解) 及び28%アンモニア水 (0. 4 4 m l) を加えた後、室温で12時間放置した。反応液に4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 8 %アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (1 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0. 5 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 4 0 1 m g (収率 5 0 %) を黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.83 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.95-3.25(7H, m), 4.22 (2H, m), 4.60 (1H, m), 6.49 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.71 (1H, d, J=16.0), 6.90-7.90 (8H, m); IR (KBr, cm⁻¹) : 1675.

【0346】 (b) 3- [3- [N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N-メチルアミノ] -1- (E) -プロペニル] ベンズアミジン 3 塩酸塩

製造例 1 2 3 (a) で得られた 3- [3- [N-メチル-N- [4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] アミノ] -1- (E) -プロペニル] ベンズアミジン 3 塩酸塩 (3 6 8 m g) をメタノール (2 0 m l) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (2 9 0 m g) 及びトリエチルアミン (0. 6 5 m l) を加えた後、同温で12時間攪拌した。反応液に4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 1 0 %アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (1 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0. 5 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 2 8 8 m g (収率 7 2 %) を淡褐色無定形固体として得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.71 (2H, m), 2.02 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.40-3.70 (4H, m), 4.29 (2H, d, J=7.0), 4.75 (1H, m), 6.50 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.76 (1H, d, J=16.0), 7.15 (2H, d, J=9.0), 7.58 (1H, t, J=7.5), 7.69 (1H, d, J=7.5), 7.70-7.85 (3H, m), 7.92 (1H, s); IR (KBr, cm⁻¹) : 1672, 1625.

【0347】 製造例 1 2 4

3- [3- [N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N- (2-ヒドロキシエチル) アミノ] -1- (E) -プロペニル] ベン

ズアミジン 3 塩酸塩

【0348】 (a) 3- [3- [N- (2-ヒドロキシエチル) -N- [4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] アミノ] -1- (E) -プロペニル] ベンズアミジン 3 塩酸塩

参考例 1 6 1 で得られた 3- [3- [N- [4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N- (2-ヒドロキシエチル) アミノ] -1- (E) -プロペニル] ベンゾニトリル (1 0 9 8 m g) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (1 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (2 4 6 m g を水 1 0 m l に溶解) 及び28%アンモニア水 (0. 6 0 m l) を加えた後、室温で12時間放置した。反応液に4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 1 2 %アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (1 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0. 5 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 5 5 5 m g (収率 4 8 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.82 (2H, m), 2.07 (2H, m), 3.03 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.54 (2H, m), 3.60 (2H, m), 4.31 (2H, m), 4.62 (1H, m), 6.48 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.69 (1H, d, J=16.0), 7.08 (2H, m), 7.50 (2H, m), 7.58 (1H, t, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s); IR (KBr, cm⁻¹) : 1676.

【0349】 (b) 3- [3- [N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N- (2-ヒドロキシエチル) アミノ] -1- (E) -プロペニル] ベンズアミジン 3 塩酸塩

製造例 1 2 4 (a) で得られた 3- [3- [N- (2-ヒドロキシエチル) -N- [4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] アミノ] -1- (E) -プロペニル] ベンズアミジン 3 塩酸塩 (2 9 5 m g) をメタノール (2 0 m l) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (3 6 2 m g) 及びトリエチルアミン (0. 4 1 m l) を加えた後、同温で2時間攪拌した。反応液に4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 1 6 %アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (1 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0. 5 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 1 7 5 m g (収率 5 5 %) を薄黄色無定形固体として得

た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.71 (2H, m), 2.03 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.40-4.00 (8H, m), 4.32 (2H, m), 4.67 (1H, m), 6.50 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.70 (1H, d, J=16.0), 7.08 (2H, m), 7.50 (2H, m), 7.58 (1H, t, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.75 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;
IR (KBr, cm^{-1}) : 1673, 1626.

【0350】製造例 125

N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) -3-エトキシカルボニルフェニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

【0351】 (a) N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-エトキシカルボニル-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

参考例 164 で得られた N- [4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-エトキシカルボニルフェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (2.45 g) をジクロロメタン (25 ml) 及びエタノール (25 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 4.5 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0.44 g を水 5 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (1.00 ml) を加え、室温で 30 分間撹拌した後、15 時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 22% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (20 ml) に溶解し、4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (1.90 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1.41 g (収率 58%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.29 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 3.05-3.40 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.28 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.65-7.80 (3H, m), 7.89 (1H, m) ;
IR (KBr, cm^{-1}) : 1729, 1676.

【0352】 (b) N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) -3-エトキシカルボニルフェニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

製造例 125 (a) で得られた N- [3- (3-アミジ

ノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-エトキシカルボニル-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (1.24 g) をエタノール (20 ml) に溶解し、氷冷下、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (0.72 g) 及びトリエチルアミン (1.70 ml) を加え、室温で 30 分間撹拌した後、15 時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 22% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (10 ml) に溶解し、4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (1.30 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1.01 g (収率 76%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.27 (3H, t, J=7.0), 1.75-1.90 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.60-3.70 (3H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.26 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.90 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.65-7.70 (3H, m), 7.90 (1H, m) ;
IR (KBr, cm^{-1}) : 1730, 1673, 1624.

【0353】製造例 126

N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) -3-カルボキシフェニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩

製造例 125 (b) で得られた N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) -3-エトキシカルボニルフェニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.30 g) を 3N 塩酸 (6 ml) に溶解し、80℃で 2 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 10% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1N 塩酸 (1.10 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.22 g (収率 79%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.75-1.90 (2H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.55-3.75 (4H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 7.65-7.80 (3H, m), 7.86 (1H, m) ;
IR (KBr, cm^{-1}) : 1726, 1673, 1627.

【0354】製造例 127

N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) -3-ブロモフェニル] -N- [3- (3-

アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

【0 3 5 5】 (a) N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - ブロモ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 1 6 8 で得られた N - [3 - ブロモ - 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (2. 2 0 g) をジクロロメタン (2 5 m l) 及びエタノール (2 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0. 4 0 g を水 5 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0. 9 0 m l) を加え、室温で 3 0 分間攪拌した後、1 5 時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 2 2 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (2 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (1. 7 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1. 3 4 g (収率 6 1 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 3.05-3.20 (4H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.65-7.80 (3H, m), 7.90 (1 H, m) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1737, 1675.

【0 3 5 6】 (b) N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - ブロモフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 1 2 7 (a) で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - ブロモ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (1. 1 7 g) をエタノール (3 0 m l) に溶解し、氷冷下、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (0. 6 7 g) 及びトリエチルアミン (1. 5 0 m l) を加え、室温で 2 時間攪拌した後、1 4 時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 2 2 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (1 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (1. 2 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0. 5 0

9 7 g (収率 7 7 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.70-1.90 (2H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.30 (3 H, s), 3.55-3.75 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.29 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.65-7.80 (3 H, m), 7.90 (1H, m) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1738, 1674, 1625.

【0 3 5 7】製造例 1 2 8

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - ブロモフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 1 2 7 (b) で得られた N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - ブロモフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 8 0 g) を 3 N 塩酸 (1 5 m l) に溶解し、9 0 °C で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 2 2 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (1 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (0. 5 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0. 3 7 g (収率 4 8 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.70-1.85 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.55-3.75 (4H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.29 (1H, m), 7.46 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.65-7.75 (3H, m), 7.89 (1H, m) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1732, 1672, 1626.

【0 3 5 8】製造例 1 2 9

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - イソプロピルフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

【0 3 5 9】 (a) N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - イソプロピル - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 1 7 3 で得られた N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - イソプロピルフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 8 2 g) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (3 0 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 2 時間攪拌した。反

応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（20 ml）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（0.35 g を水 5 ml に溶解）及び 28%アンモニア水（0.80 ml）を加え、室温で 30 分間撹拌した後、13 時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC（YMC-Pack ODS-A；YMC、溶出溶媒：25%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（20 ml）に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液（1.40 ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.92 g（収率 51%）を無色無定形固体として得た。

¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ ppm：1.15（6H, d, J=7.0）, 1.24（3H, t, J=7.0）, 1.80-1.95（2H, m）, 2.05-2.20（2H, m）, 3.00-3.20（4H, m）, 3.21（1H, m）, 4.21（2H, q, J=7.0）, 4.33（2H, s）, 4.43（2H, d, J=6.0）, 4.68（1H, m）, 6.45（1H, dt, J=16.0, 6.0）, 6.55（1H, d, J=16.0）, 7.04（1H, d, J=9.0）, 7.23（1H, d, J=9.0, 3.0）, 7.29（1H, d, J=3.0）, 7.54（1H, m）, 7.65-7.75（2H, m）, 7.89（1H, m）；
IR（KBr, cm⁻¹）：1738, 1676.

【0360】（b） N-〔4-（1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ）-3-イソプロピルフェニル〕-N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 129（a）で得られた N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕-N-〔3-イソプロピル-4-（ピペリジン-4-イルオキシ）フェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩（0.78 g）をエタノール（30 ml）に溶解し、氷冷下、エチルアセトイミデート 塩酸塩（0.50 g）及びトリエチルアミン（1.10 ml）を加え、室温で 7 時間撹拌した後、12 時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC（YMC-Pack ODS-A；YMC、溶出溶媒：25%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（20 ml）に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液（0.90 ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.67 g（収率 80%）を無色無定形固体として得た。

¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ ppm：1.14（6H, d, J=7.0）, 1.24（3H, t, J=7.0）, 1.70-1.85（2H, m）, 1.95-2.10（2H, m）, 2.30（3H, s）, 3.22（1H, m）, 3.50-3.60（1H, m）, 3.60-3.70（2H, m）, 3.70-3.80（1H, m）, 4.21（2H, q, J=7.0）, 4.33（2H, s）, 4.43（2H, d, J=6.0）, 4.74（1H, m）, 6.45（1H, dt, J=16.0, 6.0）, 6.55（1H, d, J=16.0）, 7.07（1H, d, J=9.0）, 7.23（1H, dd, J=9.0, 3.0）, 7.28（1H, d, J=3.0）, 7.55（1H, m）, 7.71（2H, m）, 7.90（1H, m）；
IR（KBr, cm⁻¹）：1739, 1673, 1623.

【0361】製造例 130

10

20

30

40

50

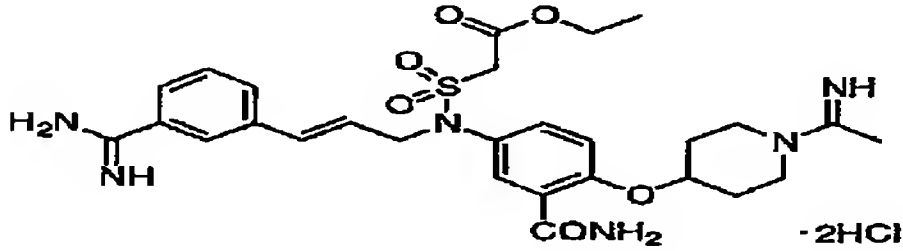
N-〔4-（1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ）-3-イソプロピルフェニル〕-N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕スルファモイル酢酸 2 塩酸塩
製造例 129（b）で得られた N-〔4-（1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ）-3-イソプロピルフェニル〕-N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩（0.51 g）を 3 N 塩酸（20 ml）に溶解し、90℃で 2 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC（YMC-Pack ODS-A；YMC、溶出溶媒：25%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸（1.70 ml）に溶解し、これを減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.33 g（収率 66%）を無色無定形固体として得た。

¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ ppm：1.14（6H, d, J=7.0）, 1.70-1.85（2H, m）, 1.95-2.10（2H, m）, 2.30（3H, s）, 3.21（1H, m）, 3.50-3.60（1H, m）, 3.60-3.70（2H, m）, 3.70-3.80（1H, m）, 4.21（2H, s）, 4.44（2H, d, J=6.0）, 4.73（1H, m）, 6.46（1H, dt, J=16.0, 6.0）, 6.54（1H, d, J=16.0）, 7.06（1H, d, J=9.0）, 7.24（1H, dd, J=9.0, 3.0）, 7.29（1H, d, J=3.0）, 7.54（1H, m）, 7.71（2H, m）, 7.90（1H, m）；
IR（KBr, cm⁻¹）：1733, 1673, 1625.

【0362】製造例 131

N-〔4-（1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ）-3-カルバモイルフェニル〕-N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

【0363】
【化 2 2】



製造例 71（a）で得られた N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕-N-〔3-カルバモイル-4-（ピペリジン-4-イルオキシ）フェニル〕スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩（0.44 g）をエタノール（20 ml）に溶解し、氷冷下、エチルアセトイミデート 塩酸塩（0.27 g）及びトリエチルアミン（0.60 ml）を加え、室温で 30 分間撹拌した後、14 時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC（YMC-Pack ODS-A；YMC、溶出溶媒：15%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（10 ml）に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液（0.50 ml）を加えた

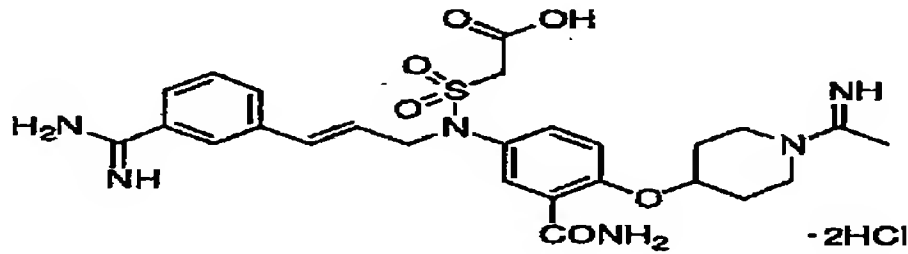
後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.37 g (収率 78%) を無色無定形固体として得た。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.80-1.95 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.45-3.65 (2H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 7.70 (2H, m), 7.78 (1H, m), 7.88 (1H, m) ;
IR (KBr, cm⁻¹) : 1737, 1672.

【0364】製造例 132

N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) -3-カルバモイルフェニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

【0365】

【化 23】



製造例 131 で得られた N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) -3-カルバモイルフェニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.20 g) を 1.5 N 塩酸 (20 ml) に溶解し、60℃で6時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 15% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (0.75 ml) に溶解し、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.14 g (収率 71%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.75-1.95 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.45-3.65 (2H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 4.24 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 7.70 (2H, m), 7.77 (1H, m), 7.88 (1H, m) ;
IR (KBr, cm⁻¹) : 1729, 1672.

【0366】製造例 133

N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) -3- (N'-メチルカルバモイル) フェニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

【0367】 (a) N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3- (N'-

メチルカルバモイル) -4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩
参考例 177 で得られた N- [4- (1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3- (N'-メチルカルバモイル) フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1.50 g) をジクロロメタン (20 ml) 及びエタノール (20 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 3.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0.29 g を水 5 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.66 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した後、15 時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 15% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (20 ml) に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (1.55 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1.14 g (収率 73%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.79 (3H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.38 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.79 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.24 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.12 (2H, m), 7.92 (1H, m) ;
IR (KBr, cm⁻¹) : 1737, 1676, 1641.

【0368】 (b) N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) -3- (N'-メチルカルバモイル) フェニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 133 (a) で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3- (N'-メチルカルバモイル) -4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (1.00 g) をエタノール (30 ml) に溶解し、氷冷下、エチルアセトイミデート塩酸塩 (0.60 g) 及びトリエチルアミン (1.35 ml) を加えた後、室温で 8 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 15% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (10 ml) に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (1.00 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.79 g (収率 74%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.75-1.90 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.50-3.80 (4H, m), 4.20 (2H,

q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.65-7.75 (3H, m), 7.90 (1H, m); IR (KBr, cm⁻¹): 1738, 1673, 1633.

【0369】製造例134

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-(N'-メチルカルバモイル)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩
製造例133(b)で得られたN-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-(N'-メチルカルバモイル)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.53g) を 1.5 N 塩酸 (30ml) に溶解し、60℃で8時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (2.20ml) に溶解し、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.42g (収率 82%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.75-1.90 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.50-3.85 (4H, m), 4.25 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 7.65-7.75 (3H, m), 7.90 (1H, m); IR (KBr, cm⁻¹): 1732, 1673, 1628.

【0370】製造例135

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-(N', N'-ジメチルカルバモイル)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

【0371】(a) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-(N', N'-ジメチルカルバモイル)-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

参考例181で得られたN-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-(N', N'-ジメチルカルバモイル)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル (1.70g) をジクロロメタン (20ml) 及びエタノール (20ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で3.5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0.30g を水 5ml に溶解) 及

び28%アンモニア水 (0.70ml) を加え、室温で5時間撹拌した後、13時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (20ml) に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (1.00ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.75g (収率 44%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.75-1.95 (2H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.69 (3H, s), 2.97 (3H, s), 2.95-3.15 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.38 (2H, s), 4.35-4.55 (2H, m), 4.75 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.22 (1H, d, J=9.0), 7.30 (1H, d, J=3.0), 7.45 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.70 (2H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s); IR (KBr, cm⁻¹): 1738, 1676, 1618.

【0372】(b) N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-(N', N'-ジメチルカルバモイル)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

製造例135(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-(N', N'-ジメチルカルバモイル)-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.60g) をエタノール (20ml) に溶解し、氷冷下、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (0.35g) 及びトリエチルアミン (0.80ml) を加え、室温で30分間撹拌した後、12時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (20ml) に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (0.60ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.47g (収率 73%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.60-1.85 (2H, m), 1.85-2.10 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.50-3.70 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.35-4.55 (2H, m), 4.39 (2H, s), 4.79 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.25 (1H, d, J=9.0), 7.29 (1H, d, J=3.0), 7.45 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.54 (1H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 7.90 (1H, s); IR (KBr, cm⁻¹): 1738, 1673, 1618.

【0373】製造例136

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-(N', N'-ジメチルカルバモイ

ル) フェニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 1 3 5 (b) で得られた N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) -3- (N', N'-ジメチルカルバモイル) フェニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 3 0 g) を 1. 5 N 塩酸 (1 0 m l) に溶解し、6 0 °C で 9. 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 1 0 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (1. 2 0 m l) に溶解し、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0. 2 4 g (収率 8 3 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1. 65-1. 85 (2H, m), 1. 90-2. 10 (2H, m), 2. 28 (3H, s), 2. 69 (3H, s), 2. 95 (3H, s), 3. 50-3. 70 (4H, m), 4. 25 (2H, s), 4. 35-4. 55 (2H, m), 4. 78 (1H, m), 6. 43 (1H, dt, J=16. 0, 6. 0), 6. 55 (1H, d, J=16. 0), 7. 24 (1H, d, J=9. 0), 7. 29 (1H, d, J=3. 0), 7. 46 (1H, dd, J=9. 0, 3. 0), 7. 54 (1H, m), 7. 65-7. 75 (2H, m), 7. 88 (1H, s) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1733, 1672, 1614.

【0 3 7 4】製造例 1 3 7

N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル] -N- [3- (5-アミジノ-2-ヒドロキシフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

【0 3 7 5】(a) N- [3- (5-アミジノ-2-ヒドロキシフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 1 8 5 で得られた N- [4- (1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル] -N- [3- (5-シアノ-2-メトキシメトキシフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 4 g) をジクロロメタン (2 0 m l) 及びエタノール (2 0 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (4 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0. 2 g を水 1 0 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0. 5 m l) を加え、室温で 3 0 分間攪拌した後、1 2 時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 1 5 % アセトニトリル/水) で精製し、これを減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0. 1 g (収率 4 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1. 23 (3H, t, J=7. 50

0), 1. 85-1. 95 (2H, m), 2. 05-2. 15 (2H, m), 3. 05-3. 1 5 (2H, m), 3. 15-3. 25 (2H, m), 4. 19 (2H, q, J=7. 0), 4. 40 (2H, s), 4. 45 (2H, d, J=6. 0), 4. 78 (1H, m), 6. 38 (1H, dt, J=16. 0, 6. 0), 6. 66 (1H, d, J=16. 0), 7. 04 (1H, d, J=9. 0), 7. 31 (1H, d, J=9. 0), 7. 38 (1 H, dd, J=9. 0, 3. 0), 7. 56 (1H, d, J=3. 0), 7. 62 (1H, dd, J=9. 0, 2. 0), 7. 94 (1H, d, J=2. 0).

【0 3 7 6】(b) N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル] -N- [3- (5-アミジノ-2-ヒドロキシフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 1 3 7 (a) で得られた N- [3- (5-アミジノ-2-ヒドロキシフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (0. 0 5 g) をエタノール (1 0 m l) に溶解し、氷冷下、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (0. 0 4 g) 及びトリエチルアミン (0. 0 8 m l) を加え、室温で 5 時間攪拌した後、1 3 時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 2 0 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (1 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (0. 0 5 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0. 0 4 g (収率 5 9 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1. 23 (3H, t, J=7. 0), 1. 70-1. 85 (2H, m), 2. 00-2. 15 (2H, m), 2. 30 (3 H, s), 3. 50-3. 80 (4H, m), 4. 19 (2H, q, J=7. 0), 4. 4 1 (2H, s), 4. 45 (2H, d, J=6. 0), 4. 84 (1H, m), 6. 39 (1H, dt, J=16. 0, 6. 0), 6. 65 (1H, d, J=16. 0), 7. 08 (1H, d, J=9. 0), 7. 33 (1H, d, J=9. 0), 7. 38 (1H, dd, J=9. 0, 2. 0), 7. 56 (1H, d, J=2. 0), 7. 63 (1H, dd, J =9. 0, 2. 0), 7. 95 (1H, d, J=2. 0) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1738, 1671.

【0 3 7 7】製造例 1 3 8

N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) -5-カルバモイル-3-クロロフェニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

【0 3 7 8】(a) N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [5-カルバモイル-3-クロロ-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 1 9 3 で得られた N- [4- (1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -5-カルバモイル-3-クロロフェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 5 0 g) をジクロロメタン (2 0 m l) 及びエタノール (2 0 m l) の混合溶媒に溶解し、

氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で4時間
撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール
(20ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液
(0.26gを水5mlに溶解)及び28%アンモニア
水(0.60ml)を加え、室温で4時間撹拌した後、
12時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を
分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:20%
アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固
体を1N塩酸に溶解し、減圧下濃縮乾固させることに
より、標記化合物0.55g(収率37%)を無色無定
形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.35 (1H, m), 4.48 (2H, s), 4.51 (2H, d, J=6.0), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.62 (1H, d, J=16.0), 7.50-7.60 (2H, m), 7.65-7.80 (3H, m), 7.88 (1H, m);

IR (KBr, cm⁻¹): 1737, 1672.

【0379】(b) N-[4-(1-アセトイミドイル
ピペリジン-4-イルオキシ)-5-カルバモイル-
3-クロロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェ
ニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸
エチル 2塩酸塩

製造例138(a)で得られたN-[3-(3-アミジ
ノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[5-
カルバモイル-3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イ
ルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩
酸塩(0.51g)をエタノール(25ml)に溶解
し、氷冷下、エチルアセトイミデート 塩酸塩(0.3
0g)及びトリエチルアミン(0.70ml)を加え、
室温で1時間撹拌した後、12時間放置した。反応液を
減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS
-A; YMC、溶出溶媒:20%アセトニトリル/水)で精
製した。得られた無定形固体をエタノール(10ml)
に溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液(0.50m
l)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標
記化合物0.36g(収率66%)を無色無定形固体と
して得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.75-1.90 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.40-3.55 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.42 (1H, m), 4.48 (2H, s), 4.52 (2H, d, J=6.0), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.62 (1H, d, J=16.0), 7.50-7.60 (2H, m), 7.65-7.80 (3H, m), 7.89 (1H, m);

IR (KBr, cm⁻¹): 1738, 1671, 1622.

【0380】製造例139

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イ
ルオキシ)-5-カルバモイル-3-クロロフェニル]

10

20

30

40

50

-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-
プロペニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩

製造例138(b)で得られたN-[4-(1-アセト
イミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-5-カルバ
モイル-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-アミ
ジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモ
イル酢酸エチル 2塩酸塩(0.20g)を3N塩酸
(20ml)に溶解し、70℃で1.5時間撹拌した。

反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分
取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:15%
アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固
体を1N塩酸(0.80ml)に溶解し、減圧下濃縮乾
固させることにより、標記化合物0.16g(収率83
%)を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.75-1.90 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.40-3.55 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 4.35 (2H, s), 4.42 (1H, m), 4.51 (2H, d, J=6.0), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.61 (1H, d, J=16.0), 7.50-7.60 (2H, m), 7.65-7.80 (3H, m), 7.87 (1H, m);

IR (KBr, cm⁻¹): 1730, 1671, 1628.

【0381】製造例140

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イ
ルオキシ)-3-カルバモイル-5-メチルフェニル]
-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-
プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

【0382】(a) N-[3-(3-アミジノフェニ
ル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモ
イル-5-メチル-4-(ピペリジン-4-イルオキ
シ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

参考例200で得られたN-[4-(1-tert-ブトキシ
カルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバ
モイル-5-メチルフェニル]-N-[3-(3-シア
ノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイ
ル酢酸エチル(3.20g)をジクロロメタン(30m
l)及びエタノール(30ml)の混合溶媒に溶解し、
氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で2.5
時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタ
ノール(30ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液
(0.59gを水8mlに溶解)及び28%アンモニア
水(1.34ml)を加え、室温で30分間撹拌した
後、15時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残
渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:
20%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定
形固体をエタノール(10ml)に溶解し、4N塩化
水素ジオキサン溶液(3.00ml)を加えた後、減圧
下濃縮乾固させることにより、標記化合物2.85g
(収率90%)を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.26 (3

H, s), 2.90-3.00 (2H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 4.15-4.20 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.39 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.60 (1H, d, J=16.0), 7.54 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.68 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.87 (1H, m) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1737, 1672.

【0383】 (b) N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイル-5-メチルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

製造例140 (a) で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-5-メチル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (2.68g) をエタノール (40ml) に溶解し、氷冷下、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (1.58g) 及びトリエチルアミン (3.55ml) を加え、室温で1時間攪拌した後、13時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (10ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.44ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.38g (収率13%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.70-1.90 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.35-3.45 (2H, m), 3.75-3.95 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.25 (1H, m), 4.40 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.60 (1H, d, J=16.0), 7.43 (2H, m), 7.55 (1H, m), 7.69 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.88 (1H, m) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1738, 1672, 1625.

【0384】 製造例141

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイル-5-メチルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩

製造例140 (b) で得られたN-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイル-5-メチルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル2塩酸塩 (0.24g) を3N 塩酸 (20ml) に溶解し、70℃で2.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：15%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸 (1.00ml) に溶解し、減圧下濃縮乾

固させることにより、標記化合物0.18g (収率78%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.70-1.85 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.30-3.45 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 4.25 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.60 (1H, d, J=16.0), 7.43 (2H, m), 7.55 (1H, m), 7.67 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.86 (1H, m) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1731, 1672.

【0385】 製造例142

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジフルオロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

【0386】 (a) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3,5-ジフルオロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

参考例205で得られたN-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジフルオロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル (1823mg) をジクロロメタン (30ml) 及びエタノール (15ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で5.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (315mg を水10ml に溶解) 及び28%アンモニア水 (0.59ml) を加えた後、室温で15時間放置した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液 (1ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (20ml) に溶解し、1N 塩酸 (2ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物1214mg (収率68%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.21 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.91 (2H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 2.99-3.05 (2H, m), 3.18-3.24 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.37 (1H, m), 4.50 (2H, s), 4.51 (2H, d, J=6.0), 6.42 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.62 (1H, d, J=16.0), 7.39 (2H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1738, 1676.

【0387】 (b) N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジフルオロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

10

20

30

40

50

製造例 142 (a) で得られた N-[3-(3-アミノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3,5-ジフルオロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (1020mg) をエタノール (30ml) に溶解し、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (620mg) 及びトリエチルアミン (1.17ml) を加えた後、室温で 15 時間攪拌した。反応液に 4N 塩化水素ジオキサン溶液

(1.0 ml)を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：22%アセトニトリル／水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(15 ml)に溶解し、1 N 塩酸(1.0 ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物を851 mg (収率78%)を無色無定形固体として得た。

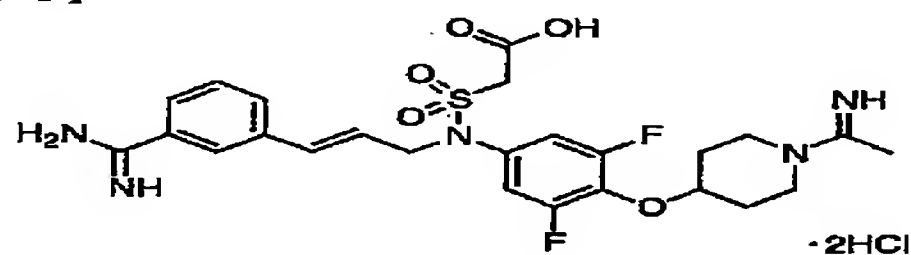
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.76–1.83 (2H, m), 1.98–2.03 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.52 (2H, m), 3.78 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.46 (1H, m), 4.51 (2H, s), 4.52 (2H, d, J=6.0), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.62 (1H, d, J=16.0), 7.39 (2H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.91 (1H, s) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1739, 1673, 1624.

【0388】製造例143

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジフルオロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩

【 0 3 8 9 】

【化 2 4】



製造例 1 4 2 (b) で得られた N-〔4-(1-アセト
イミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3, 5-ジ
フルオロフェニル〕-N-〔3-(3-アミジノフェニ
ル)-2-(E)-プロペニル〕スルファモイル酢酸エ
チル 2 塩酸塩

(415 mg) を 2 N 塩酸 (20 ml) に溶解し、60 °C で 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：15 % アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を 15 % アセトニトリル／水 (20 ml) に溶解し、1 N 塩酸 (1.0 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 319 mg

(収率 80%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.70–1.90 (2H, m), 1.95–2.10 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.40–3.60 (2H, m), 3.78 (2H, m), 4.37 (2H, s), 4.46 (1H, m), 4.52 (2H, d, J=6.0), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.62 (1H, d, J=16.0), 7.38 (2H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 3123, 1733, 1674, 1626.

10 【0 3 9 0】製造例 1 4 4

N-〔4-（1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ）-3, 5-ジクロロフェニル〕-N-〔3-（3-アミジノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕
 スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

【0391】 (a) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3,5-ジクロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

参考例 209 で得られた N- [4- (1- t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3, 5-ジクロロフェニル]-N- [3- (3-シアノフェニル)-2- (E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (2057 mg) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (40 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (337 mg を水 20 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.63 ml) を加えた後、室温で 15 時間放置した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2.0 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 23% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (20 ml) に溶解し、1 N 塩酸 (1.0 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1002 mg (収率 49%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.21 (3H, t, J=7.0), 1.95–2.15 (4H, m), 2.95–3.10 (2H, m), 3.20–3.35 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.46 (1H, m), 4.53 (4H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.62 (1H, d, J=16.0), 7.55 (1H, t, J=7.5), 7.67 (2H, s), 7.68 (1H, d, J=7.5), 7.74 (1H, d, J=7.5), 7.88 (1H, s) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1738, 1676.

【0392】 (b) N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジクロロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

製造例 144 (a) で得られた N-[3-(3-アミジ
50 ノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3,

5-ジクロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(800 mg)をエタノール(30 ml)に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩(462 mg)及びトリエチルアミン(0.87 ml)を加えた後、同温で15時間攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液(1 ml)を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:25%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(20 ml)に溶解し、1N塩酸(1.0 ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物722 mg(収率85%)を無色無定形固体として得た。

¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.22(3H, t, J=7.0), 1.80-2.00(2H, m), 2.00-2.10(2H, m), 2.29(3H, s), 3.40-3.55(2H, m), 3.80-4.00(2H, m), 4.18(2H, q, J=7.0), 4.53(5H, m), 6.43(1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.63(1H, d, J=16.0), 7.56(1H, t, J=8.0), 7.67(2H, s), 7.68(1H, d, J=8.0), 7.74(1H, d, J=8.0), 7.88(1H, s); IR(KBr, cm⁻¹): 1739, 1674, 1624.

【0393】製造例145

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジクロロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩

製造例144(b)で得られたN-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジクロロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(300 mg)を2N塩酸(20 ml)に溶解し、60℃で6時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:18%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を18%アセトニトリル/水(20 ml)に溶解し、1N塩酸(1.0 ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物233 mg(収率81%)を無色無定形固体として得た。

¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.80-2.00(2H, m), 2.00-2.10(2H, m), 2.30(3H, s), 3.40-3.55(2H, m), 3.80-4.00(2H, m), 4.39(2H, s), 4.53(2H, d, J=6.0), 4.53(1H, m), 6.44(1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.62(1H, d, J=16.0), 7.56(1H, t, J=8.0), 7.67(2H, s), 7.70(1H, d, J=8.0), 7.74(1H, d, J=8.0), 7.90(1H, s);

IR(KBr, cm⁻¹): 3127, 1733, 1673, 1625.

【0394】製造例146

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イ

ルオキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸メチル 2塩酸塩

【0395】(a) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3,5-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

参考例213で得られたN-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(1.75 g)をジクロロメタン(30 ml)及びエタノール(15 ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(30 ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(0.31 gを水15 mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.57 ml)を加えた後、室温で14時間放置した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液(1 ml)を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:20%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(20 ml)に溶解し、1N塩酸(1 ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物1.21 g(収率70%)を無色無定形固体として得た。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.23(3H, t, J=7.0), 1.80-1.95(2H, m), 2.00-2.10(2H, m), 2.22(6H, s), 2.94(2H, m), 3.26(2H, m), 4.12(1H, m), 4.19(2H, q, J=7.0), 4.35(2H, s), 4.44(2H, d, J=6.0), 6.43(1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59(1H, d, J=16.0), 7.17(2H, s), 7.55(1H, t, J=8.0), 7.68(1H, d, J=8.0), 7.73(1H, d, J=8.0), 7.88(1H, s); IR(KBr, cm⁻¹): 1738, 1676.

【0396】(b) N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸メチル 2塩酸塩

製造例146(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3,5-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(1.00 g)をメタノール(30 ml)に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩(0.62 g)及びトリエチルアミン(1.16 ml)を加えた後、同温で14時間攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液(2 ml)を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:20%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をメタノール(20 ml)に溶解し、1N塩酸(1.0 ml

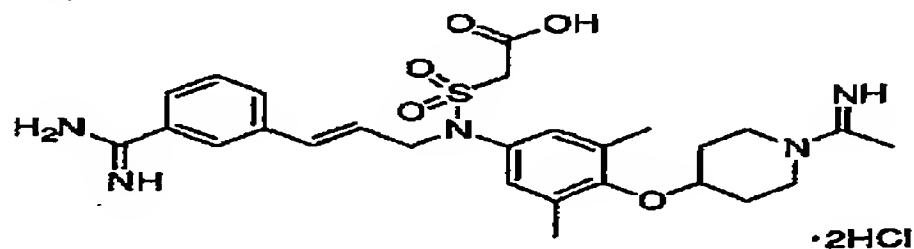
1) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.81 g (収率 78%) を無色無定形固体として得た。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.75 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.29 (3H, s), 3.25-3.35 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.85 (1H, m), 4.02 (1H, m), 4.18 (1H, m), 4.38 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 6.42 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.16 (2H, s), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;
IR (KBr, cm⁻¹) : 1743, 1673, 1626.

【0397】製造例 147

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩

【0398】

【化25】



製造例 146 (b) で得られた N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸メチル 2塩酸塩 (620 mg) を 2N 塩酸 (20 ml) に溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 18% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 18% アセトニトリル/水 (20 ml) に溶解し、1N 塩酸 (1.0 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 220 mg (収率 57%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.75 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.29 (3H, s), 3.25-3.40 (2H, m), 3.85 (1H, m), 4.02 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.22 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.17 (2H, s), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;
IR (KBr, cm⁻¹) : 3131, 1733, 1673, 1626.

【0399】製造例 148

4-[N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]アミノ]酪酸

10

20

30

40

50

エチル 3塩酸塩

【0400】(a) 4-[N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-[N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]酪酸エチル 3塩酸塩

参考例 214 で得られた 4-[N-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]アミノ]酪酸エチル (2.19 g) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 5.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0.43 g を水 10 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (1.04 ml) を加えた後、室温で 14 時間放置した。反応液に 4N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 25% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (20 ml) に溶解し、1N 塩酸 (1.0 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 1.52 g (収率 66%) を淡黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.19 (3H, t, J=7.0), 1.70-1.95 (4H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.39 (2H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.15-3.30 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 4.07 (2H, q, J=7.0), 4.00-4.20 (2H, m), 4.43 (1H, m), 6.52 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.55-7.00 (5H, m), 7.59 (1H, t, J=8.0), 7.65-7.80 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1728, 1674.

【0401】(b) 4-[N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]アミノ]酪酸エチル 3塩酸塩

製造例 148 (a) で得られた 4-[N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-[N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]酪酸エチル 3塩酸塩 (1378 mg) をエタノール (20 ml) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (890 mg) 及びトリエチルアミン (2.01 ml) を加えた後、同温で 4 時間攪拌した。反応液に 4N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 25% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (20 ml) に溶解し、1N 塩酸 (1.0 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 1072 mg (収率 7

3 %) を淡黄色無定形固体として得た。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.16 (3H, t, J=7.0), 1.60-1.90 (4H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.30-2.40 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 4.04 (2H, q, J=7.0), 4.00-4.10 (2H, m), 4.40-4.55 (1H, m), 6.49 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55-6.95 (5H, m), 7.57 (1H, t, J=7.5), 7.65-7.75 (2H, m), 7.85 (1H, s) ;
IR (KBr, cm⁻¹) : 1727, 1673, 1624.

【0402】製造例149
4- [N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] アミノ] 酪酸 3 塩酸塩

製造例148 (b) で得られた4- [N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] アミノ] 酪酸エチル 3 塩酸塩 (572mg) を2N塩酸 (20ml) に溶解し、室温で2時間攪拌した後、50℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 18%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を18%アセトニトリル/水 (20ml) に溶解し、1N塩酸 (1.0ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物333mg (収率61%) を淡褐色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.40-1.95 (4H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.25-2.35 (2H, m), 3.45-4.40 (8H, m), 4.65-4.80 (1H, m), 6.50 (1H, dt, J=15.5, 6.5), 6.55-7.30 (5H, m), 7.58 (1H, t, J=7.5), 7.65-7.75 (2H, m), 7.85 (1H, s) ;
IR (KBr, cm⁻¹) : 3119, 1726, 1673, 1625.

【0403】製造例150
N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

【0404】(a) N- [3- (3-アミジノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z) -プロペニル] -N- [4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例216で得られたN- [4- (1-tertブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1.41g) をジクロロメタン (25ml) 及びエタノール (25ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で10時間攪拌した。

反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (30ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0.25gを水10mlに溶解) 及び28%アンモニア水 (0.47ml) を加えた後、室温で8時間放置した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液 (1ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 20%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (15ml) に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液 (0.50ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物1.00g (収率75%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.81 (2H, m), 2.08 (2H, m), 3.06 (2H, m), 3.22 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.36 (2H, s), 4.56 (2H, d, J=16.5), 4.65 (1H, m), 5.94 (1H, d, J=39.0), 7.05 (2H, d, J=9.5), 7.40 (2H, d, J=9.5), 7.56 (1H, d, J=8.0), 7.74 (2H, m), 7.81 (1H, s) ;
IR (KBr, cm⁻¹) : 3061, 2985, 1737, 1676, 1507.

【0405】(b) N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例150 (a) で得られたN- [3- (3-アミジノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z) -プロペニル] -N- [4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (800mg) をエタノール (20ml) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (515mg) 及びトリエチルアミン (0.97ml) を加えた後、同温で4時間攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液 (2ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 25%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (15ml) に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液 (0.5ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物458mg (収率54%) を淡黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.74 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.52 (2H, m), 3.72 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.36 (2H, s), 4.59 (2H, d, J=15.5), 4.71 (1H, m), 5.96 (1H, d, J=39.0), 7.05 (2H, d, J=9.5), 7.41 (2H, d, J=9.5), 7.59 (1H, t, J=7.5), 7.67 (1H, d, J=7.5), 7.76 (1H, d, J=7.5), 7.80 (1H, s) ;
IR (KBr, cm⁻¹) : 3103, 1738, 1673, 1627, 1606.

【0406】製造例151
N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N- [3- (3-アミジノフェ

10

20

30

40

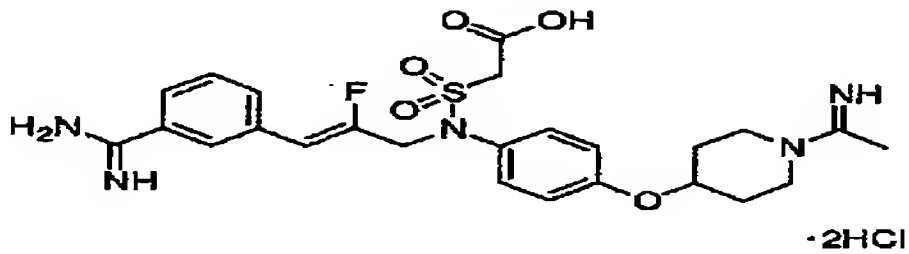
50

177

ニル) - 2-フルオロ-2- (Z) -プロペニル] スル
ファモイル酢酸 2 塩酸塩

【 0 4 0 7 】

【化 2 6 】



製造例 1 5 0 (b) で得られたN- [4- (1-アセト
イミドイルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -
N- [3- (3-アミジノフェニル) -2-フルオロ-
2- (Z) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル
2 塩酸塩 (2 6 5 m g) を 3 N 塩酸 (1 5 m l) に溶
解し、8 0℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却
した後、減圧下溶媒を留去し、残渣を分取H P L C (YM
C-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：1 5 %アセトニトリル
／水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール
(1 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液
(0 . 2 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これ
を水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記
化合物 2 1 8 m g (収率 8 6 %) を無色無定形固体とし
て得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.74 (2H, m), 2.0
5 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.52 (2H, m), 3.72 (1H,
m), 3.82 (1H, m), 4.20 (2H, s), 4.59 (2H, d, J=15.
5), 4.71 (1H, m), 5.95 (1H, d, J=38.0), 7.06 (2H,
d, J=9.0), 7.42 (2H, d, J=9.0), 7.59 (1H, t, J=8.
0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.76 (1H, d, J=8.0), 7.81
(1H, s) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1734, 1673, 1627.

【 0 4 0 8 】 製造例 1 5 2

N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イ
ルオキシ) -3, 5-ジカルバモイルフェニル] -N-
[3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペ
ニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

【 0 4 0 9 】 (a) N- [3- (3-アミジノフェニ
ル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3, 5-ジカ
ルバモイル-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェ
ニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 2 2 5 で得られたN- [4- (1-t-ブトキシ
カルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3, 5-ジ
カルバモイルフェニル] -N- [3- (3-シアノフェ
ニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸
エチル (0 . 8 4 g) をジクロロメタン (2 5 m l) 及
びエタノール (2 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷
下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で3時間攪拌
した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール
(2 5 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0 .

178

1 5 g を水 5 m l に溶解) 及び 2 8 %アンモニア水
(0 . 3 5 m l) を加え、室温で2 . 5 時間攪拌した
後、1 2 時間放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を
分取H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：1
7 . 5 %アセトニトリル／水) で精製した。得られた無
定形固体をエタノール (1 0 m l) に溶解し、4 N 塩
化水素ジオキサン溶液 (0 . 2 0 m l) を加えた後、減
圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0 . 1 7 g
(収率 2 0 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.
0), 1.85-2.00 (4H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.20-3.3
0 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.25-4.35 (1H, m),
4.45 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 6.45 (1H, dt, J
=16.0, 6.0), 6.61 (1H, d, J=16.0), 7.55 (1H, t, J=
8.0), 7.61 (2H, s), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H,
d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

MS (FAB, m/z) : 587 (M+H-2HCl)⁺.

【 0 4 1 0 】 (b) N- [4- (1-アセトイミドイ
ルピペリジン-4-イルオキシ) -3, 5-ジカルバモ
イルフェニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル)
-2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル
2 塩酸塩

製造例 1 5 2 (a) で得られたN- [3- (3-アミジ
ノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3,
5-ジカルバモイル-4- (ピペリジン-4-イルオキシ)
フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

(0 . 1 7 g) をエタノール (2 0 m l) に溶解し、室
温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (1 . 6 7 g)
及びトリエチルアミン (1 . 6 8 m l) を加えた後、同
温で5 . 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、
残渣を分取H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶
媒：1 7 . 5 %アセトニトリル／水) で精製した。得ら
れた無定形固体をエタノール (5 m l) に溶解し、4 N
塩化水素ジオキサン溶液 (0 . 1 0 m l) を加えた
後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0 .
0 8 g (収率 4 3 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.
0), 1.75-2.00 (4H, m), 2.28 (3H, s), 3.45-3.55 (2
H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.3
0-4.40 (1H, m), 4.45 (2H, s), 4.51 (2H, d, J=6.0),
6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.61 (1H, d, J=16.0),
7.55 (1H, t, J=8.0), 7.64 (2H, s), 7.68 (1H, d, J=
8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

MS (FAB, m/z) : 628 (M+H-2HCl)⁺.

【 0 4 1 1 】 製造例 1 5 3

N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イ
ルオキシ) -3, 5-ジカルバモイルフェニル] -N-
[3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペ
ニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 1 5 2 (b) で得られたN- [4- (1-アセト

イミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3, 5-ジカルバモイルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0. 0 7 g) を 3 N 塩酸 (1 0 m l) に溶解し、7 0℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：1 0 %アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (0. 3 0 m l) に溶解し、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0. 0 5 g (収率 6 9 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1. 75-2. 00 (4H, m), 2. 27 (3H, s), 3. 45-3. 55 (2H, m), 3. 70-3. 80 (2 H, m), 4. 32 (2H, s), 4. 35-4. 40 (1H, m), 4. 51 (2H, d, J=6. 0), 6. 45 (1H, dt, J=16. 0, 6. 0), 6. 60 (1H, d, J=16. 0), 7. 55 (1H, t, J=8. 0), 7. 63 (2H, s), 7. 6 7 (1H, d, J=8. 0), 7. 72 (1H, d, J=8. 0), 7. 87 (1H, s) ;
IR (KBr, cm⁻¹) : 1729, 1668.

【0 4 1 2】製造例 1 5 4
N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-5-カルバモイル-2-メチルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

【0 4 1 3】(a) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[5-カルバモイル-2-メチル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩
参考例 2 3 2 で得られた N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-カルバモイル-2-メチルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル (2. 1 0 g) をジクロロメタン (2 5 m l) 及びエタノール (2 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 5 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0. 5 9 g を水 5 m l に溶解) 及び 2 8 %アンモニア水 (1. 3 4 m l) を加え、室温で7時間攪拌した後、1 2 時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：1 7. 5 %アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (2 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1. 4 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1. 1 8 g (収率 5 7 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1. 24 (3H, t, J=7. 0), 1. 85-1. 95 (2H, m), 2. 10-2. 20 (2H, m), 2. 33 (3 H, s), 3. 05-3. 15 (2H, m), 3. 20-3. 30 (2H, m), 4. 21 (2H, q, J=7. 0), 4. 25-4. 30 (1H, m), 4. 36 (1H, d, J=

14. 0), 4. 45-4. 50 (1H, m), 4. 51 (1H, d, J=14. 0), 4. 80 (1H, m), 6. 40-6. 55 (2H, m), 6. 48 (1H, s), 7. 55 (1H, t, J=8. 0), 7. 69 (1H, d, J=8. 0), 7. 72 (1H, d, J=8. 0), 7. 77 (1H, s), 7. 83 (1H, s) ;
IR (KBr, cm⁻¹) : 1737, 1673, 1657.

【0 4 1 4】(b) N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-5-カルバモイル-2-メチルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

製造例 1 5 4 (a) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[5-カルバモイル-2-メチル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (1. 0 0 g) をエタノール (5 0 m l) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (0. 5 9 g) 及びトリエチルアミン (1. 3 3 m l) を加え、同温で1時間攪拌した後、1 4 時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：2 0 %アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (1 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1. 0 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0. 9 8 g (収率 9 2 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1. 24 (3H, t, J=7. 0), 1. 75-1. 90 (2H, m), 2. 00-2. 15 (2H, m), 2. 30 (3 H, s), 2. 34 (3H, s), 3. 50-3. 60 (2H, m), 3. 70-3. 80 (1H, m), 3. 80-3. 90 (1H, m), 4. 21 (2H, q, J=7. 0), 4. 25-4. 30 (1H, m), 4. 36 (1H, d, J=14. 0), 4. 45-4. 50 (1H, m), 4. 51 (1H, d, J=14. 0), 4. 87 (1H, m), 6. 40 -6. 55 (2H, m), 7. 19 (1H, s), 7. 56 (1H, t, J=8. 0), 7. 70 (1H, d, J=8. 0), 7. 72 (1H, d, J=8. 0), 7. 82 (1H, s), 7. 84 (1H, s) ;
IR (KBr, cm⁻¹) : 1737, 1672, 1622.

【0 4 1 5】製造例 1 5 5
N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-5-カルバモイル-2-メチルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩

製造例 1 5 4 (b) で得られた N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-5-カルバモイル-2-メチルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0. 8 0 g) を 3 N 塩酸 (4 0 m l) に溶解し、7 0℃で1. 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：1 2. 5 %アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (3. 0 0 m l) に溶解し、減圧下濃

縮乾固させることにより、標記化合物 0. 7 1 g (収率 9 2 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1. 75-1. 90 (2H, m), 2. 00-2. 15 (2H, m), 2. 30 (3H, s), 2. 34 (3H, s), 3. 45-3. 55 (1H, m), 3. 55-3. 65 (1H, m), 3. 65-3. 80 (1H, m), 3. 80-3. 95 (1H, m), 4. 20-4. 30 (1H, m), 4. 22 (1H, d, J=15. 0), 4. 41 (1H, d, J=15. 0), 4. 45-4. 55 (1H, m), 4. 86 (1H, m), 6. 40-6. 55 (2H, m), 7. 18 (1H, s), 7. 55 (1H, t, J=7. 0), 7. 70 (1H, d, J=7. 0), 7. 7 2 (1H, d, J=7. 0), 7. 83 (1H, s), 7. 84 (1H, s) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1730, 1672.

【 0 4 1 6 】 製造例 1 5 6

N- [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - メチル - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

【 0 4 1 7 】 (a) N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - メチル - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 3 7 で得られた N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - メチル - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (4 . 9 2 g) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (3 0 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 7 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (6 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0 . 7 9 g を水 2 0 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (1 . 6 5 m l) を加えた後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A ; YMC、溶出溶媒 : 2 0 % アセトニトリル / 水) で精製し、標記化合物 3 . 5 2 g (収率 8 3 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1. 24 (3H, t, J=7. 0), 1. 78-1. 92 (2H, m), 1. 87 (3H, s), 2. 05-2. 16 (2H, m), 2. 98-3. 10 (2H, m), 3. 14-3. 25 (2H, m), 4. 20 (2H, q, J=7. 0), 4. 32 (2H, s), 4. 37 (2H, s), 4. 66 (1H, m), 6. 34 (1H, s), 7. 04 (2H, d, J=9. 0), 7. 40 (2H, d, J=9. 0), 7. 48 (1H, d, J=8. 0), 7. 52-7. 59 (2H, m), 7. 66 (1H, d, J=8. 0).

【 0 4 1 8 】 (b) N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - メチル - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 1 5 6 (a) で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - メチル - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (2 . 4 8 g) をエタノ

ール (4 5 m l) に溶解し、エチルアセトイミデート塩酸塩 (1 . 3 1 g) 及びトリエチルアミン (2 . 2 2 m l) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A ; YMC、溶出溶媒 : 2 0 % アセトニトリル / 水) で精製することにより、無定形固体 2 . 5 5 g を得た。この固体 0 . 2 0 g をエタノール (4 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0 . 2 8 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0 . 2 0 g (収率 8 0 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1. 24 (3H, t, J=7. 0), 1. 64-1. 81 (2H, m), 1. 87 (3H, s), 1. 98-2. 11 (2H, m), 2. 30 (3H, s), 3. 47-3. 62 (2H, m), 3. 66-3. 89 (2H, m), 4. 20 (2H, q, J=7. 0), 4. 33 (2H, s), 4. 37 (2H, s), 4. 71 (1H, m), 6. 34 (1H, s), 7. 05 (2H, d, J=9. 0), 7. 40 (2H, d, J=9. 0), 7. 48 (1H, d, J=8. 0), 7. 52-7. 58 (2H, m), 7. 66 (1H, d, J=8. 0) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1738, 1672, 1349, 1158.

【 0 4 1 9 】 製造例 1 5 7

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - メチル - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 1 5 6 (b) で得られた N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - メチル - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1 . 9 7 g) を 3 N 塩酸 (3 5 m l) に溶解し、6 0 °C で 3 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A ; YMC、溶出溶媒 : 1 1 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を水 (3 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 . 5 9 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 1 . 8 6 g (収率 8 7 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1. 64-1. 82 (2H, m), 1. 88 (3H, s), 1. 98-2. 11 (2H, m), 2. 30 (3H, s), 3. 46-3. 90 (4H, m), 4. 19 (2H, s), 4. 37 (2H, s), 4. 7 1 (1H, m), 6. 33 (1H, s), 7. 04 (2H, d, J=9. 0), 7. 41 (2H, d, J=9. 0), 7. 48 (1H, d, J=8. 0), 7. 52-7. 58 (2H, m), 7. 67 (1H, d, J=8. 0) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1672, 1345, 1156.

【 0 4 2 0 】 製造例 1 5 8

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - エチル - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

【 0 4 2 1 】 (a) N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - エチル - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル

ル) - 2 - エチル - 2 - (E) - プロペニル] - N -
[4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スル
ファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩
参考例 2 4 0 で得られた N - [4 - (1 - t - ブトキシ
カルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] -
N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - エチル - 2 -
(E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (2 .
0 4 g) をジクロロメタン (2 0 m l) 及びエタノール
(2 0 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を
通じた後、密栓をして室温で 4 時間攪拌した。反応液を
減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (4 0 m l) に溶
解し、塩化アンモニウム水溶液 (0 . 3 6 g を水 5 m l
に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (0 . 6 1 m l) を加
えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した
後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、4 N 塩
化水素ジオキサン溶液 (8 m l) を加えた。これを再び
減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A;
YMC、溶出溶媒: 2 0 % アセトニトリル/水) で精製し
た。得られた無定形固体をエタノール (2 0 m l) に溶
解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (8 m l) を加え
た後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物
1 . 4 . 9 g (収率 7 4 %) を無色無定形固体として得
た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.17 (3H, t, J=7.0), 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.79-1.88 (2H, m), 2.08-2.13 (2H, m), 2.22 (2H, q, J=7.0), 3.01-3.09 (2H, m), 3.18-3.24 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.31 (2H, s), 4.41 (2H, s), 4.66 (1H, m), 6.32 (1H, s), 7.05 (2H, d, J=8.5), 7.38-7.43 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.56 (1H, t, J=7.5), 7.65 (1H, d, J=7.5);
IR (KBr, cm⁻¹) : 1740, 1674, 1350, 1157.

【0 4 2 2】(b) N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - エチル - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩
製造例 1 5 8 (a) で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - エチル - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (2 . 5 3 g) をエタノール (4 0 m l) に溶解し、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (1 . 3 0 g) 及びトリエチルアミン (2 . 9 0 m l) を加え、室温で 2 . 5 日放置した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 2 0 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (1 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (3 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 2 . 1 3 g (収率 7 9 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.06 (3H, t, J=7.5), 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.65-1.82 (2H, m), 1.99-2.11 (2H, m), 2.22 (2H, q, J=7.5), 2.31 (3H, s), 3.48-3.61 (2H, m), 3.68-3.84 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.32 (2H, s), 4.41 (2H, s), 4.72 (1H, m), 6.31 (1H, s), 7.05 (2H, d, J=9.0), 7.38-7.44 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.56 (1H, t, J=8.0), 7.66 (1H, d, J=8.0);
IR (KBr, cm⁻¹) : 1733, 1672, 1345, 1156.

【0 4 2 3】製造例 1 5 9

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - エチル - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 1 5 8 (b) で得られた N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - エチル - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (1 . 7 2 g) を 3 N 塩酸 (4 0 m l) に溶解し、6 0 °C で 4 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 1 3 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (1 0 m l) に溶解し、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 1 . 3 4 g (収率 8 1 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.06 (3H, t, J=7.5), 1.68-1.80 (2H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.23 (2H, q, J=7.5), 2.31 (3H, s), 3.49-3.78 (4H, m), 4.19 (2H, s), 4.41 (2H, s), 4.71 (1H, m), 6.31 (1H, s), 7.05 (2H, d, J=9.0), 7.37-7.43 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.56 (1H, t, J=8.0), 7.66 (1H, d, J=8.0);
IR (KBr, cm⁻¹) : 1733, 1672, 1345, 1156.

【0 4 2 4】製造例 1 6 0

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルバモイルフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - フルオロ - 2 - (Z) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

【0 4 2 5】(a) N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - フルオロ - 2 - (Z) - プロペニル] - N - [3 - カルバモイル - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 4 1 で得られた N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルバモイルフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - フルオロ - 2 - (Z) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (4 . 3 0 g) をジクロロメタン (3 5 m l) 及びエタノール (3 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタ

ノール (3 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0 . 8 0 g を水 5 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (1 . 8 0 m l) を加えた後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 1 5 % アセトニトリル / 水) で精製することにより、標記化合物 2 . 2 0 g (収率 5 8 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.88-1.96 (2H, m), 2.09-2.17 (2H, m), 3.02-3.09 (2H, m), 3.17-3.24 (2H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.40 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=16.0), 4.81 (1H, m), 5.98 (1H, d, J=38.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.51 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.57-7.71 (2H, m), 7.73-7.78 (2H, m), 7.81 (1H, s).

【 0 4 2 6 】 (b) N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルバモイルフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - フルオロ - 2 - (Z) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 1 6 0 (a) で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - フルオロ - 2 - (Z) - プロペニル] - N - [3 - カルバモイル - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (2 . 2 0 g) をエタノール (5 0 m l) に溶解し、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (1 . 0 0 g) 及びトリエチルアミン (2 . 2 0 m l) を加え、室温で 2 時間攪拌した後、一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 1 8 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (5 . 6 0 m l) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 2 . 2 0 g (収率 9 3 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.79-1.92 (2H, m), 2.02-2.13 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.50-3.58 (2H, m), 3.69-3.77 (1H, m), 3.78-3.85 (1H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.39 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=16.0), 4.88 (1H, m), 5.98 (1H, d, J=38.5), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.53 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.59 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.76 (1H, d, J=8.0), 7.79-7.82 (2H, m) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1671, 1353, 1157.

【 0 4 2 7 】 製造例 1 6 1

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルバモイルフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - フルオロ - 2 - (Z) - プロペニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 1 6 0 (b) で得られた N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルバモイルフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - フルオロ - 2 - (Z) - プロペニル] スル

ファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (2 . 2 0 g) を 3 N 塩酸 (4 0 m l) に溶解し、7 0 °C で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 1 0 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (7 . 0 m l) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1 . 7 0 g (収率 7 2 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.80-1.92 (2H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.49-3.64 (2H, m), 3.68-3.76 (1H, m), 3.78-3.84 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=16.0), 4.87 (1H, m), 5.98 (1H, d, J=39.0), 7.30 (1H, d, J=9.0), 7.51-7.71 (3H, m), 7.73-7.83 (3H, m) ;

IR (KBr, cm⁻¹) : 1672, 1352, 1158.

【 0 4 2 8 】 製造例 1 6 2

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルバモイルフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - メチル - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

【 0 4 2 9 】 (a) N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - メチル - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - カルバモイル - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 4 2 で得られた N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルバモイルフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - メチル - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (3 . 2 0 g) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (3 0 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 0 . 7 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (3 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0 . 6 0 g を水 5 m l に溶解) 及び 2 8 % アンモニア水 (1 . 4 0 m l) を加えた後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 1 5 % アセトニトリル / 水) で精製することにより、標記化合物 0 . 8 7 g (収率 3 1 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.87 (3H, s), 1.87-1.96 (2H, m), 2.08-2.16 (2H, m), 3.02-3.09 (2H, m), 3.17-3.24 (2H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.36 (2H, s), 4.39 (2H, s), 4.81 (1H, m), 6.37 (1H, s), 7.24 (1H, d, J=9.0), 7.47-7.59 (3H, m), 7.63-7.68 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=3.0).

【 0 4 3 0 】 (b) N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルバモイルフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - メチル - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

10

30

40

50

製造例 1 6 2 (a) で得られた N- [3- (3-アミノフェニル)-2-メチル-2- (E)-プロペニル]-N- [3-カルバモイル-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (0. 8 7 g) をエタノール (2 0 m l) に溶解し、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (0. 3 9 g) 及びトリエチルアミン (0. 8 7 m l) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 1 8 %アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸

(4. 7 m l) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0. 7 9 g (収率 7 5 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d₆ +D₂ O) δ ppm : 1. 24 (3H, t, J=7. 0), 1. 80-1. 92 (2H, m), 1. 87 (3H, s), 2. 02-2. 13 (2H, m), 2. 29 (3H, s), 3. 50-3. 62 (2H, m), 3. 70-3. 8 2 (2H, m), 4. 21 (2H, q, J=7. 0), 4. 35 (2H, s), 4. 39 (2H, s), 4. 87 (1H, m), 6. 38 (1H, s), 7. 29 (1H, d, J=9. 0), 7. 48-7. 58 (4H, m), 7. 64 (1H, d, J=8. 0), 7. 80 (1H, d, J=3. 0) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1671, 1349, 1156.

【 0 4 3 1 】 製造例 1 6 3

N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N- [3- (3-アミノフェニル)-2-メチル-2- (E)-プロペニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 1 6 2 (b) で得られた N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N- [3- (3-アミノフェニル)-2-メチル-2- (E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 6 4 g) を 3 N 塩酸 (2 0 m l) に溶解し、8 0 °C で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 1 0 %アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (3. 0 m l) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0. 2 8 g (収率 4 6 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1. 79-1. 92 (2H, m), 1. 87 (3H, s), 2. 02-2. 12 (2H, m), 2. 30 (3H, s), 3. 50-3. 63 (2H, m), 3. 68-3. 77 (1H, m), 3. 79-3. 86 (1H, m), 4. 23 (2H, s), 4. 39 (2H, s), 4. 86 (1H, m), 6. 36 (1H, s), 7. 28 (1H, d, J=9. 0), 7. 49 (1H, d, J=8. 0), 7. 52-7. 68 (4H, m), 7. 79 (1H, d, J=2. 5) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1671, 1348, 1156.

【 0 4 3 2 】 製造例 1 6 4

N- [3- (3-アミノフェニル)-2-メチル-2- (E)-プロペニル]-N- [4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3 H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル

2 塩酸塩

製造例 1 5 6 (a) で得られた N- [3- (3-アミノフェニル)-2-メチル-2- (E)-プロペニル]-N- [4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 1 5 g) をエタノール (5 0 m l) に溶解し、氷冷下、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロセス・インターナショナル、第 2 4 巻、第 1 4 7 頁 (1 9 9 2 年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従い 2-ピロリジノンより合成された 5-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2 H-ピロール (0. 6 7 g) 及びトリエチルアミン (1. 9 0 m l) を加え、室温で 4 時間攪拌した後、5-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2 H-ピロール (0. 6 7 g) 及びトリエチルアミン (1. 9 0 m l) を加え、さらに一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 2 0 ~ 2 2 %アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1. 0 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0. 7 2 g (収率 4 9 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1. 24 (3H, t, J=7. 0), 1. 68-1. 81 (2H, m), 1. 87 (3H, s), 2. 01-2. 14 (4 H, m), 2. 97 (2H, t, J=8. 0), 3. 44-3. 52 (1H, m), 3. 57-3. 62 (3H, m), 3. 66-3. 72 (1H, m), 3. 82-3. 90 (1H, m), 4. 20 (2H, q, J=7. 0), 4. 32 (2H, s), 4. 37 (2H, s), 4. 71 (1H, m), 6. 34 (1H, s), 7. 05 (2H, d, J=9. 0), 7. 40 (2H, d, J=9. 0), 7. 48 (1H, d, J=8. 0), 7. 53-7. 58 (2H, m), 7. 66 (1H, d, J=8. 0) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1671, 1350, 1158.

【 0 4 3 3 】 製造例 1 6 5

N- [3- (3-アミノフェニル)-2-メチル-2- (E)-プロペニル]-N- [4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3 H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 1 6 4 で得られた N- [3- (3-アミノフェニル)-2-メチル-2- (E)-プロペニル]-N- [4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3 H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 5 9 g) を 3 N 塩酸 (2 0 m l) に溶解し、7 0 °C で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 1 5 %アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (2. 7 m l) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0. 5 1 g (収率 9 0 %) を無色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1. 68-1. 80 (2H,

m), 1.88 (3H, s), 2.01-2.13 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=8.0), 3.47-3.89 (6H, m), 4.19 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.70 (1H, m), 6.33 (1H, s), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.41 (2H, d, J=9.0), 7.48 (1H, d, J=8.0), 7.52-7.58 (2H, m), 7.66 (1H, d, J=8.0);
IR (KBr, cm⁻¹): 1671, 1347, 1156.

【0434】製造例166

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]-N-[4-[1-(4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

製造例150(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル(1.27g)をエタノール(50ml)に溶解し、室温でオーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁(1992年)[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い2-ピロリジノンより合成された5-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール(0.73g)及びトリエチルアミン(2.10ml)を加え、同温で4時間攪拌した後、5-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール(0.73g)及びトリエチルアミン(2.10ml)を加え、さらに一晩放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(5ml)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(0.80ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.60g(収率37%)を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.68-1.82 (2H, m), 2.02-2.13 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=8.0), 3.47-3.53 (1H, m), 3.58-3.73 (4H, m), 3.85-3.92 (1H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.60 (2H, d, J=16.0), 4.71 (1H, m), 5.95 (1H, d, J=39.0), 7.07 (2H, d, J=9.0), 7.41 (2H, d, J=9.0), 7.59 (1H, t, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.76 (1H, d, J=8.0), 7.82 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1672, 1354, 1161.

【0435】製造例167

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]-N-[4-[1-(4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩

製造例166で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]-N

-[4-[1-(4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(0.47g)を3N塩酸(20ml)に溶解し、70℃で2.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(2.5ml)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.39g(収率86%)を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.68-1.81 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.44-3.74 (6H, m), 4.23 (2H, s), 4.59 (2H, d, J=16.0), 4.71 (1H, m), 5.95 (1H, d, J=39.0), 7.06 (2H, d, J=9.0), 7.42 (2H, d, J=9.0), 7.59 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.76 (1H, d, J=8.0), 7.81 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1672, 1352, 1158.

【0436】製造例168

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

製造例160(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル(1.20g)をエタノール(40ml)に溶解し、室温でオーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁(1992年)[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い2-ピロリジノンより合成された5-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール(0.64g)及びトリエチルアミン(1.80ml)を加え、同温で1時間攪拌した後、一晩放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(5ml)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(1.60ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.40g(収率26%)を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.81-1.92 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.48-3.88 (6H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.40 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=16.0), 4.87 (1H, m), 5.98 (1H, d, J=39.0), 7.30 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.63 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.74-7.82 (3H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1669, 1354, 1156.

【0437】製造例169

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z) -プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例168で得られたN- [3- (3-アミジノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z) -プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル (0. 27 g) を3N 塩酸 (20 ml) に溶解し、70℃で2. 5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 10%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸 (1. 2 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0. 20 g (収率77%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 1.82-1.93 (2H, m), 2.02-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, t, $J=8.0$), 3.48-3.73 (5H, m), 3.78-3.88 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.62 (2H, d, $J=16.0$), 4.87 (1H, m), 5.98 (1H, d, $J=39.0$), 7.30 (1H, d, $J=9.0$), 7.49-7.71 (3H, m), 7.73-7.83 (3H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1670, 1352, 1156.

【0438】製造例170

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] メタンスルホンアミド 2 塩酸塩

【0439】(a) N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] メタンスルホンアミド 2 塩酸塩

参考例244で得られたN- [4- (1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-カルバモイルフェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] メタンスルホンアミド (1. 01 g) をジクロロメタン (7. 5 ml) 及びエタノール (7. 5 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (15 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0. 24 g を水3 ml に溶解) 及び28%アンモニア水 (0. 43 ml) を加えた後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (10 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 ml) を加えた。これを再び減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YM

C-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 10%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (10 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0. 95 g (収率98%) を淡黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 1.87-1.97 (2H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.14-3.25 (2H, m), 3.65-3.74 (2H, m), 4.45 (2H, d, $J=6.0$), 4.80 (1H, m), 6.46 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.59 (1H, d, $J=16.0$), 7.23 (1H, d, $J=9.0$), 7.48-7.59 (2H, m), 7.68-7.75 (3H, m), 7.90 (1H, s) ;

【0440】(b) N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] メタンスルホンアミド 2 塩酸塩

製造例170(a)で得られたN- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] メタンスルホンアミド 2 塩酸塩 (0. 95 g) をエタノール (15 ml) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁 (1992年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従い2-ピロリジノンより合成された5-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール (0. 52 g) 及びトリエチルアミン (1. 20 ml) を加え、同温で一晩放置した後、5-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール (0. 17 g) 及びトリエチルアミン (0. 24 ml) を加え、さらに6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (10 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (4 ml) を加えた。これを再び減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 10%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸 (5 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0. 67 g (収率63%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 1.79-1.92 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.99 (2H, t, $J=8.0$), 3.37 (3H, s), 3.41-3.58 (4H, m), 3.82-3.90 (2H, m), 4.46 (2H, d, $J=6.0$), 4.86 (1H, m), 6.47 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.59 (1H, d, $J=16.0$), 7.26 (1H, d, $J=9.0$), 7.49-7.58 (2H, m), 7.67-7.77 (3H, m), 7.91 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1669, 1334, 1151.

【0441】製造例171

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] エタンスルホンアミド 2 塩酸塩

【0442】 (a) N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] エタンスルホンアミド 2 塩酸塩

参考例 245 で得られた N- [4- (1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-カルバモイルフェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] エタンスルホンアミド

(1.08 g) をジクロロメタン (8 ml) 及びエタノール (8 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (16 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0.26 g を水 3 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.46 ml) を加えた後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (10 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 ml) を加えた。これを再び減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 10% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (10 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.68 g (収率 64%) を淡黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.26 (3H, t, J=7.5), 1.86-1.94 (2H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 3.01-3.09 (2H, m), 3.13-3.23 (4H, m), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.77 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.20 (1H, d, J=9.0), 7.46-7.75 (5H, m), 7.87 (1H, s)。

【0443】 (b) N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] エタンスルホンアミド 2 塩酸塩

製造例 171 (a) で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] エタンスルホンアミド 2 塩酸塩 (0.68 g) をエタノール (15 ml) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロセス・インターナショナル、第 24 巻、第 147 頁 (1992 年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従い 2-ピロリジノンより合成された 5-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール (0.

36 g) 及びトリエチルアミン (0.85 ml) を加え、同温で一晩放置した後、5-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール (0.19 g) 及びトリエチルアミン (0.34 ml) を加え、さらに 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (10 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (4 ml) を加えた。これを再び減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 10% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (8 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.56 g (収率 73%) を淡茶色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.27 (3H, t, J=7.5), 1.79-1.91 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=7.0), 3.21 (2H, q, J=7.5), 3.47-3.73 (5H, m), 3.90 (1H, m), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.58 (2H, m), 7.69-7.76 (3H, m), 7.92 (1H, s); IR (KBr, cm⁻¹): 1671, 1331, 1146。

【0444】製造例 172

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- [1- (4, 5-ジヒドロ-オキサゾール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] メタンスルホンアミド 2 塩酸塩

製造例 170 (a) で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] メタンスルホンアミド (0.32 g) をメタノール (15 ml) に溶解し、室温で、ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、第 10 巻、第 2645 頁 (1999 年) [Eur. J. Org. Chem., 10, 2645 (1999)] に記載の方法に従い 2-オキサゾリドンより合成された 2-エトキシ-4, 5-ジヒドロ-オキサゾール (0.21 g) 及びトリエチルアミン (0.56 ml) を加え、同温で 2 時間攪拌した後、一晩放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 12% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (2.0 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.11 g (収率 26%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.78-1.92 (2H, m), 1.98-2.11 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.47-3.88 (6H, m), 4.45 (2H, d, J=5.5), 4.76-4.85 (3H, m), 6.47 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.25 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.58 (2H, m), 7.67-7.76 (3H, m), 7.91 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹) : 1686, 1334, 1151.

【0445】製造例173

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]メタンスルホンアミド 2塩酸塩

製造例170(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]メタンスルホンアミド(0.32g)をテトラヒドロフラン(3ml)、1,4-ジオキサン(3ml)及び水(3ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、2-クロロインチオシアネート(0.05ml)及びトリエチルアミン(0.07ml)を加え、室温で1.5時間攪拌した後、一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:12%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(1.2ml)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.15g(収率59%)を無色無定形固体として得た。

¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.82-1.93 (2H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.52-3.63 (3H, m), 3.68-3.82 (2H, m), 3.91-4.02 (3H, m), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.47 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.25 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.58 (2H, m), 7.68-7.76 (3H, m), 7.91 (1H, s); IR (KBr, cm⁻¹) : 1673, 1632, 1333, 1151.

【0446】参考例1

3-シアノ桂皮アルデヒド 3-シアノベンズアルデヒド(4.5g)をトルエン(200ml)に溶解し、トリフェニルホスホラニリデンアセトアルデヒド(13.6g)を加えた後、70℃で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン)で精製した後、さらにトルエン及びヘキサンから再結晶化させることにより、標記化合物3.09g(収率57%)を淡黄色針状結晶として得た。

¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm : 6.76 (1H, dd, J=16.0, 7.5), 7.46 (1H, d, J=16.0), 7.58 (1H, t, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.80 (1H, d, J=8.0), 7.84 (1H, s), 9.75 (1H, d, J=7.5).

【0447】参考例2

3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール

参考例1で得られた3-シアノ桂皮アルデヒド(3.0g)をジクロロメタン(30ml)及びエタノール(70ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(1.32g)及び塩化セリウム(2.49g)を加えた後、同温で1.5時間攪拌した。反応液

に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンで3回抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/2)で精製することにより、標記化合物3.27g(収率定量的)を淡黄色油状物質として得た。

¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm : 4.37 (2H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.62 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, t, J=8.0), 7.52 (1H, d, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=8.0), 7.65 (1H, s).

【0448】参考例3

4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン

1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン(3.32g)、2-クロロ-4-ニトロフェノール(2.36g)及びトリフェニルホスフィン(5.11g)をジクロロメタン(60ml)に溶解し、氷冷下、アジジカルボン酸ジエチル(3.10ml)を滴下した後、室温で18時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=5/2)で精製することにより、標記化合物3.90g(収率76%)を淡黄色固体として得た。

¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.84-1.98 (4H, m), 3.54 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.73 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=9.0), 8.14 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.31 (1H, d, J=3.0).

【0449】参考例4

3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン 参考例3で得られた4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン(1.50g)を90%ギ酸(4.00g)に懸濁し、37%ホルマリン(2.50g)を加え、100℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物1.12g(収率98%)を黄色固体として得た。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.90-2.10 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.35-2.45 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 4.58 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, d, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0).

【0450】参考例5

3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン

参考例4で得られた3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン(8.48g)を酢酸(200ml)に溶解し、室温ですず粉末

(1 8 . 5 9 g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで 5 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン / メタノール = 3 / 1) で精製することにより、標記化合物 6 . 9 5 g (収率 9 2 %) を赤褐色固体として得た。

¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1. 82-2. 02 (4H, m), 2. 20-2. 30 (2H, m), 2. 30 (3H, s), 2. 68-2. 78 (2H, m), 4. 12 (1H, m), 6. 51 (1H, dd, J=8. 5, 3. 0), 6. 72 (1H, d, J=3. 0), 6. 81 (1H, d, J=8. 5).

【 0 4 5 1 】 参考例 6
N - [3 - クロロ - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル
参考例 5 で得られた 3 - クロロ - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) アニリン (6 . 9 5 g) をジクロロメタン (1 5 0 m l) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (3 . 8 8 m l) 及びピリジン (4 . 6 7 m l) を滴下した後、室温で 5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した後、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン / メタノール = 4 / 1 ~ 1 / 1) で精製することにより、標記化合物 9 . 1 2 g (収率 8 1 %) を褐色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1. 34 (3H, t, J=7. 0), 1. 90-2. 00 (2H, m), 2. 00-2. 10 (2H, m), 2. 37 (3H, s), 2. 40-2. 50 (2H, m), 2. 70-2. 80 (2H, m), 3. 92 (2 H, s), 4. 30 (2H, q, J=7. 0), 4. 41 (1H, m), 6. 93 (1 H, d, J=9. 0), 7. 21 (1H, dd, J=9. 0, 2. 5), 7. 40 (1H, d, J=2. 5).

【 0 4 5 2 】 参考例 7
N - [3 - クロロ - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル
参考例 2 で得られた 3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペン - 1 - オール (3 . 3 0 g) 、参考例 6 で得られた N - [3 - クロロ - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (7 . 3 7 g) 及びトリフェニルホスフィン (5 . 9 3 g) をジクロロメタン (2 0 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (3 . 4 9 m l) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : メタノール / 酢酸エチル = 1 / 3 ~ 2 / 1) で精製することにより、標記化合物 7 . 2 9 g (収率 7 3 %) を橙色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1. 36 (3H, t, J=7.

0), 1. 85-1. 95 (2H, m), 1. 95-2. 05 (2H, m), 2. 31 (3H, s), 2. 30-2. 40 (2H, m), 2. 60-2. 70 (2H, m), 3. 99 (2 H, s), 4. 31 (2H, q, J=7. 0), 4. 40 (1H, m), 4. 46 (2 H, d, J=6. 5), 6. 22 (1H, dt, J=16. 0, 6. 5), 6. 41 (1 H, d, J=16. 0), 6. 92 (1H, d, J=9. 0), 7. 31 (1H, dd, J=9. 0, 2. 5), 7. 40 (1H, t, J=8. 0), 7. 46-7. 58 (4H, m).

【 0 4 5 3 】 参考例 8
3 - クロロ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) ニトロベンゼン
参考例 3 で得られた 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロニトロベンゼン (7 . 9 1 g) をジオキサン (8 0 m l) に溶解し、室温で 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (7 0 m l) を加えた後、同温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を水に溶解し、炭酸水素ナトリウムを加えて中和した後、析出した結晶をろ取することにより、標記化合物 8 . 0 6 g (収率定量的) を淡黄色針状結晶として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 1. 50-1. 60 (2H, m), 1. 90-2. 00 (2H, m), 2. 57-2. 68 (2H, m), 2. 90-3. 00 (2H, m), 3. 96 (1H, m), 7. 45 (1H, d, J=9. 0), 8. 18 (1H, dd, J=9. 0, 3. 0), 8. 31 (1H, d, J=3. 0).

【 0 4 5 4 】 参考例 9
4 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロニトロベンゼン
参考例 8 で得られた 3 - クロロ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) ニトロベンゼン (1 . 0 0 g) をピリジン (2 0 m l) に溶解し、氷冷下、無水酢酸 (0 . 5 5 m l) を滴下した後、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 1 . 0 5 g (収率 9 0 %) を淡黄色固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1. 88-2. 03 (4H, m), 2. 14 (3H, s), 3. 50-3. 63 (2H, m), 3. 71 (1H, m), 3. 9 4 (1H, m), 4. 81 (1H, m), 7. 01 (1H, d, J=9. 0), 8. 15 (1H, dd, J=9. 0, 2. 5), 8. 32 (1H, d, J=2. 5).

【 0 4 5 5 】 参考例 1 0
4 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロアニリン
参考例 9 で得られた 4 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロニトロベンゼン (1 . 0 5 g) を酢酸 (3 0 m l) に溶解し、室温ですず粉末 (2 . 0 9 g) を加え、同温で 1 0 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで 5 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

40

50

(溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝1 5／1) で精製することにより、標記化合物0. 8 2 g (収率8 6 %) を橙色油状物質として得た。
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1. 78-1. 94 (4H, m), 2. 11 (3H, s), 3. 33-3. 43 (1H, m), 3. 60-3. 70 (1H, m), 3. 70-3. 82 (2H, m), 4. 35 (1H, m), 6. 53 (1H, dd, J=8. 5, 3. 0), 6. 74 (1H, d, J=3. 0), 6. 81 (1H, d, J=8. 5).
【0 4 5 6】参考例 1 1
3-クロロ-4-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ) アニリン
窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム (2 3 0 m g) をテトラヒドロフラン (5 m l) に懸濁し、氷冷下、参考例 1 0 で得られた4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロアニリンのテトラヒドロフラン (1 0 m l) 溶液を滴下した後、3. 5 時間加熱還流した。反応の進行が遅いため、水素化リチウムアルミニウム (1 1 5 m g) を加え、さらに2 時間加熱還流した。反応液を冷却した後、硫酸ナトリウム・1 0 水和物を加え、さらに室温で一晩攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン／メタノール＝3／1～1／2) で精製することにより、標記化合物4 4 8 m g (収率5 8 %) を褐色油状物質として得た。
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1. 11 (3H, t, J=7. 0), 1. 82-1. 93 (2H, m), 1. 93-2. 04 (2H, m), 2. 29 (2H, m), 2. 45 (2H, q, J=7. 0), 2. 78 (2H, m), 4. 15 (1H, m), 6. 51 (1H, dd, J=8. 5, 3. 0), 6. 73 (1H, d, J=3. 0), 6. 81 (1H, d, J=8. 5).
【0 4 5 7】参考例 1 2
N-[3-クロロ-4-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル
参考例 1 1 で得られた3-クロロ-4-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ) アニリン (8 5 3 m g) をジクロロメタン (2 0 m l) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0. 4 5 m l) 及びピリジン (0. 5 4 m l) を滴下した後、室温で4 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2 回抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝3／1～1／1) で精製することにより、標記化合物1 1 1 3 m g (収率8 2 %) を黄褐色無定形固体として得た。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1. 15 (3H, t, J=7. 0), 1. 34 (3H, t, J=7. 0), 1. 87-2. 00 (2H, m), 2. 00-2. 13 (2H, m), 2. 40-2. 60 (4H, m), 2. 70-2. 83 (2H, m), 3. 92 (2H, s), 4. 30 (2H, q, J=7. 0), 4. 43 (1H, m), 6. 93 (1H, d, J=9. 0), 7. 21 (1H, dd, J=9. 0, 2. 5), 7. 40 (1H, d, J=2. 5).
【0 4 5 8】参考例 1 3

N-[3-クロロ-4-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル
参考例 2 で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (0. 4 8 g)、参考例 1 2 で得られたN-[3-クロロ-4-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 1 1 g) 及びトリフェニルホスフィン (0. 8 7 g) をジクロロメタン (2 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 5 1 m l) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝1／3～1／1) で精製することにより、標記化合物1. 2 4 g (収率8 3 %) を橙色無定形固体として得た。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1. 12 (3H, t, J=7. 0), 1. 36 (3H, t, J=7. 0), 1. 86-1. 98 (2H, m), 1. 98-2. 10 (2H, m), 2. 35-2. 50 (2H, m), 2. 48 (2H, q, J=7. 0), 2. 73 (2H, m), 3. 99 (2H, s), 4. 31 (2H, q, J=7. 0), 4. 43 (1H, m), 4. 46 (2H, d, J=6. 5), 6. 22 (1H, d t, J=16. 0, 6. 5), 6. 41 (1H, d, J=16. 0), 6. 93 (1H, d, J=9. 0), 7. 31 (1H, dd, J=9. 0, 2. 5), 7. 40 (1H, t, J=7. 5), 7. 48-7. 58 (4H, m).
【0 4 5 9】参考例 1 4
3-クロロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン
参考例 8 で得られた3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン (1. 5 0 g) をアセトン (2 0 m l) に懸濁し、氷冷下、酢酸 (0. 3 3 m l) 及びシアノ水素化ほう素ナトリウム (0. 1 8 g) を加えた後、室温で4. 5 時間攪拌した。反応の進行が遅いため、シアノ水素化ほう素ナトリウム (0. 1 8 g) を加え、3 時間攪拌した後、酢酸 (0. 3 3 m l) 及びシアノ水素化ほう素ナトリウム (0. 1 8 g) を加えた後、さらに室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物1. 3 6 g (収率7 8 %) を黄色固体として得た。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1. 09 (6H, d, J=6. 5), 1. 90-2. 00 (2H, m), 2. 00-2. 15 (2H, m), 2. 45-2. 60 (2H, m), 2. 75-2. 90 (3H, m), 4. 59 (1H, m), 6. 98 (1 H, d, J=9. 0), 8. 13 (1H, dd, J=9. 0, 3. 0), 8. 30 (1H, d, J=3. 0).
【0 4 6 0】参考例 1 5
3-クロロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) アニリン
参考例 1 4 で得られた3-クロロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン (1. 3 6 g) を酢酸 (3 0 m l)

に溶解し、室温ですず粉末（2． 7 0 g）を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝5／1～1／1）で精製することにより、標記化合物0． 9 9 g（収率8 1％）を褐色油状物質として得た。

¹H NMR（500 MHz, CDCl₃）δ ppm：1.15（6H, d, J=6.5), 1.80-2.20（4H, m), 2.66（2H, m), 2.97（2H, m), 3.03（1H, m), 4.27（1H, m), 6.52（1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73（1H, d, J=3.0), 6.80（1H, d, J=8.5).

【0 4 6 1】参考例 1 6
N-〔3-クロロ-4-（1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ）フェニル〕スルファモイル酢酸エチル

参考例 1 5 で得られた 3-クロロ-4-（1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ）アニリン（9 8 5 m g）をジクロロメタン（2 0 m l）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（0． 4 9 m l）及びピリジン（0． 5 9 m l）を滴下した後、室温で4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝1 0／1～3／1）で精製することにより、標記化合物1 0 9 4 m g（収率7 1％）を橙色無定形固体として得た。

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ ppm：1.10（6H, d, J=6.5), 1.33（3H, t, J=7.0), 1.84-1.98（2H, m), 1.98-2.12（2H, m), 2.50（2H, m), 2.76-2.90（3H, m), 3.9 2（2H, s), 4.29（2H, q, J=7.0), 4.39（1H, m), 6.93（1H, d, J=9.0), 7.20（1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.39（1H, d, J=2.5).

【0 4 6 2】参考例 1 7
N-〔3-クロロ-4-（1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ）フェニル〕-N-〔3-（3-シアノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-（3-シアノフェニル）-2-（E）-プロペン-1-オール（0． 4 6 g）、参考例 1 6 で得られた N-〔3-クロロ-4-（1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ）フェニル〕スルファモイル酢酸エチル（1． 0 9 g）及びトリフェニルホスフィン（0． 8 2 g）をジクロロメタン（3 0 m l）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（0． 4 8 m l）を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝1／2～1／1）で精製することにより、標記化合物1． 1 7 g

（収率8 0％）を黄色油状物質として得た。
¹H NMR（500 MHz, CDCl₃）δ ppm：1.08（6H, d, J=6.5), 1.36（3H, t, J=7.0), 1.84-1.95（2H, m), 1.95-2.09（2H, m), 2.47（2H, m), 2.72-2.88（3H, m), 3.9 9（2H, s), 4.31（2H, q, J=7.0), 4.41（1H, m), 4.4 6（2H, d, J=6.5), 6.22（1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41（1H, d, J=16.0), 6.92（1H, d, J=9.0), 7.31（1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40（1H, t, J=8.0), 7.48-7.58（4H, m).

【0 4 6 3】参考例 1 8
4-（1-ブチルピペリジン-4-イルオキシ）-3-クロロニトロベンゼン参考例 8 で得られた 3-クロロ-4-（ピペリジン-4-イルオキシ）ニトロベンゼン（1． 5 0 g）及びブチルアルデヒド（1． 0 4 m l）をジクロロメタン（3 0 m l）に溶解し、氷冷下、酢酸（0． 3 3 m l）及びシアノ水素化ほう素ナトリウム（0． 1 8 g）を加えた後、室温で3時間攪拌した。反応の進行が遅いため、シアノ水素化ほう素ナトリウム（0． 1 8 g）を加えた後、さらに室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、水、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール／ジクロロメタン＝1／2 0）で精製することにより、標記化合物0． 8 8 g（収率4 8％）を黄色油状物質として得た。

¹H NMR（500 MHz, CDCl₃）δ ppm：0.94（3H, t, J=7.5), 1.35（2H, m), 1.53（2H, m), 1.92-2.04（2H, m), 2.04-2.15（2H, m), 2.44（2H, m), 2.53（2H, m), 2.75（2H, m), 4.62（1H, m), 6.99（1H, d, J=9.0), 8.13（1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.30（1H, d, J=2.5).

【0 4 6 4】参考例 1 9
4-（1-ブチルピペリジン-4-イルオキシ）-3-クロロアニリン

参考例 1 8 で得られた 4-（1-ブチルピペリジン-4-イルオキシ）-3-クロロニトロベンゼン（1． 4 8 g）を酢酸（3 0 m l）に溶解し、室温ですず粉末（2． 8 1 g）を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝5／1～3／1）で精製することにより、標記化合物1． 0 9 g（収率8 2％）を褐色油状物質として得た。

¹H NMR（500 MHz, CDCl₃）δ ppm：0.93（3H, t, J=7.5), 1.34（2H, m), 1.60（2H, m), 1.92-2.02（2H, m), 2.08-2.18（2H, m), 2.62（2H, m), 2.79（2H, m), 2.94（2H, m), 4.31（1H, m), 6.52（1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73（1H, d, J=3.0), 6.79（1H, d, J=8.5).

10

20

30

40

50

【 0 4 6 5 】 参考例 2 0

N- [4 - (1 - ブチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル
参考例 1 9 で得られた 4 - (1 - ブチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロアニリン (1 . 0 9 g) をジクロロメタン (2 0 m l) に溶解し、氷冷下、クロソルホニル酢酸エチル (0 . 5 2 m l) 及びピリジン (0 . 6 2 m l) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン / メタノール = 2 0 / 1 ~ 9 / 1) で精製することにより、標記化合物 1 . 4 1 g (収率 8 4 %) を褐色無定形固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.93 (3H, t, J=7.5), 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.28-1.38 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.86-1.99 (2H, m), 2.02-2.15 (2H, m), 2.40-2.60 (4H, m), 2.79 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.21 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5) .

【 0 4 6 6 】 参考例 2 1

N- [4 - (1 - ブチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] - N- [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペン - 1 - オール (0 . 5 7 g) 、参考例 2 0 で得られた N- [4 - (1 - ブチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル (1 . 4 1 g) 及びトリフェニルホスフィン (1 . 0 2 g) をジクロロメタン (3 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0 . 6 0 m l) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : メタノール / 酢酸エチル = 1 / 2 0 ~ 1 / 1 0) で精製することにより、標記化合物 1 . 1 7 g (収率 6 3 %) を黄褐色油状物質として得た。

¹ H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.93 (3H, t, J=7.5), 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.28-1.40 (2H, m), 1.48-1.60 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.38-2.58 (4H, m), 2.77 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.38-4.52 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.58 (4H, m) .

【 0 4 6 7 】 参考例 2 2

4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3 - クロロ - 4 - (ピペリジン - 4

- イルオキシ) ニトロベンゼン (1 . 0 0 g) を N, N - ジメチルホルムアミド (2 0 m l) に溶解し、氷冷下、ベンジルブロマミド (0 . 5 6 m l) 及び炭酸カリウム (0 . 8 1 g) を加えた後、室温で 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 5 ~ 酢酸エチルのみ) で精製することにより、標記化合物 1 . 0 2 g (収率 7 5 %) を黄色油状物質として得た。
¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.42 (2H, m), 2.72 (2H, m), 3.55 (2H, s), 4.58 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.23-7.37 (5H, m), 8.12 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.30 (1H, d, J=2.5) .

【 0 4 6 8 】 参考例 2 3

4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロアニリン

参考例 2 2 で得られた 4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロニトロベンゼン (1 . 0 2 g) を酢酸 (4 0 m l) に溶解し、室温ですず粉末 (1 . 7 5 g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 酢酸エチル / メタノール = 1 0 / 1) で精製することにより、標記化合物 0 . 7 8 g (収率 8 4 %) を褐色油状物質として得た。
¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.80-1.90 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.76 (2H, m), 3.52 (2H, s), 4.12 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.72 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, m), 7.28-7.36 (4H, m) .

【 0 4 6 9 】 参考例 2 4

N- [4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル
参考例 2 3 で得られた 4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロアニリン (7 8 0 m g) をジクロロメタン (2 0 m l) に溶解し、氷冷下、クロソルホニル酢酸エチル (0 . 3 5 m l) 及びピリジン (0 . 4 0 m l) を滴下した後、室温で 2 . 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 酢酸エチル / メタノール = 2 5 / 2) で精製することにより、標記化合物 1 0 1 8 m g (収率 8 9 %) を黄褐色無定形固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.33 (3H, t, $J=7.0$), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.73 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.91 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.0$), 4.37 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J=9.0$), 7.19 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.27 (1H, m), 7.29-7.37 (4H, m), 7.38 (1H, d, $J=2.5$).

【0470】参考例 25

N-〔4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル〕-N-〔3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル〕スルファモイル 10 酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (0.36 g)、参考例 24 で得られた N-〔4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル〕スルファモイル酢酸エチル (1.02 g) 及びトリフェニルホスフィン (0.69 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.40 ml) を滴下した後、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 1.53 g (収率定量的) を黄褐色油状物質として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.35 (3H, t, $J=7.0$), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.71 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.0$), 4.40 (1H, m), 4.46 (2H, d, $J=6.5$), 6.22 (1H, dt, $J=16.0, 6.5$), 6.41 (1H, d, $J=16.0$), 6.91 (1H, d, $J=9.0$), 7.23-7.37 (6H, m), 7.40 (1H, t, $J=8.0$), 7.44-7.58 (4H, m).

【0471】参考例 26

3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (957 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、氷冷下、フェネチルブロミド (0.61 ml) 及び炭酸カリウム (770 mg) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=1/5~酢酸エチルのみ) で精製することにより、標記化合物 936 mg (収率 70%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.93-2.03 (2H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 2.46-2.59 (2H, m), 2.61-2.71 (2H, m), 2.73-2.88 (4H, m), 4.61 (1H, m), 6.99 (1H, d, $J=9.0$), 7.17-7.24 (3H, m), 7.24-7.34 (2H, m), 8.13 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$), 8.31 (1H, d, $J=3.0$).

【0472】参考例 27

3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン

参考例 26 で得られた 3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (936 mg) を酢酸 (40 ml) に溶解し、室温ですず粉末 (1540 mg) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル/メタノール=10/1) で精製することにより、標記化合物 720 mg (収率 84%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.83-1.95 (2H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.37 (2H, m), 2.58-2.67 (2H, m), 2.77-2.91 (4H, m), 4.16 (1H, m), 6.52 (1H, dd, $J=8.5, 3.0$), 6.73 (1H, d, $J=3.0$), 6.82 (1H, d, $J=8.5$), 7.17-7.24 (3H, m), 7.24-7.32 (2H, m).

【0473】参考例 28

N-〔3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル〕スルファモイル酢酸エチル 参考例 27 で得られた 3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン (720 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロルスルホニル酢酸エチル (0.31 ml) 及びピリジン (0.35 ml) を滴下した後、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル/メタノール=25/2) で精製することにより、標記化合物 936 mg (収率 89%) を黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.34 (3H, t, $J=7.0$), 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.76-2.89 (4H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.0$), 4.41 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J=9.0$), 7.18-7.24 (4H, m), 7.24-7.33 (2H, m), 7.39 (1H, d, $J=2.5$).

【0474】参考例 29

N-〔3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル〕-N-〔3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (325 mg)、参考例 28 で得られた N-〔3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル〕スルファモイル酢酸エチル (936 mg) 及びトリフェニルホスフ 50

イン (6 1 0 m g) をジクロロメタン (2 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0 . 3 6 m l) を滴下した後、室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 酢酸エチル / ジクロロメタン = 1 / 2 ~ 酢酸エチルのみ) で精製することにより、標記化合物 1 0 1 3 m g (収率 8 4 %) を淡黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.87-1.98 (2H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.60-2.68 (2H, m), 2.76-2.87 (4H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.17-7.23 (3H, m), 7.23-7.34 (3H, m), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.58 (4H, m).

【 0 4 7 5 】 参考例 3 0

3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (2 . 6 8 g) 、 ブロモベンゼン (1 . 9 7 g) 、 2-(ジ-tert-ブチルホスフィン)ピフェニル (0 . 6 2 g) 、 トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0 . 9 5 g) 、 及び tert-ブトキシナトリウム (1 . 2 0 g) をトルエン (3 0 m l) に懸濁した後、80℃で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、不溶物をろ去し、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1) で精製することにより、標記化合物 1 . 8 6 g (収率 5 4 %) を黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.00-2.10 (2H, m), 2.11-2.21 (2H, m), 3.24 (2H, m), 3.48 (2H, m), 4.73 (1H, m), 6.88 (1H, t, J=7.5), 6.95-7.00 (2H, m), 7.03 (1H, d, J=9.0), 7.25-7.32 (2H, m), 8.15 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.31 (1H, d, J=3.0).

【 0 4 7 6 】 参考例 3 1

3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン

参考例 3 0 で得られた 3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (1 . 8 6 g) を酢酸 (3 5 m l) に溶解し、室温ですず粉末 (3 . 3 2 g) を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物

1 . 6 9 g (収率定量的) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.90-2.01 (2H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.55 (2H, m), 4.27 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.81-6.87 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=8.5), 6.96 (2H, d, J=8.0) 7.23-7.29 (2H, m).

【 0 4 7 7 】 参考例 3 2

N-[3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 3 1 で得られた 3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン (1 . 6 9 g) をジクロロメタン (2 5 m l) に溶解し、氷冷下、クロソルホニル酢酸エチル (1 . 1 5 g) のジクロロメタン (5 m l) 溶液及びピリジン (0 . 5 0 m l) を滴下した後、室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 酢酸エチル / ヘキサン = 2 / 3) で精製することにより、標記化合物 2 . 2 3 g (収率 8 8 %) を無色油状物質として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.95-2.05 (2H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.50 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.52 (1H, m), 6.86 (1H, t, J=7.5), 6.94-7.00 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.25-7.30 (2H, m), 7.40 (1H, d, J=2.5).

【 0 4 7 8 】 参考例 3 3

N-[3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (0 . 4 1 g) 、 参考例 3 2 で得られた N-[3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (1 . 1 6 g) 及びトリフェニルホスフィン (0 . 8 7 g) をジクロロメタン (2 5 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0 . 5 2 m l) を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 酢酸エチル / ジクロロメタン = 1 / 1 2) で精製することにより、標記化合物 1 . 4 5 g (収率 9 5 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.95-2.05 (2H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.49 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.55 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.86 (1H, t, J=7.5), 6.93-6.99 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0),

7.24-7.30 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.49-7.58 (4H, m).

【0479】参考例34

3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン

参考例8で得られた3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン(1.00g)をN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)に溶解し、氷冷下、ブromo酢酸メチル(0.43ml)及び炭酸カリウム(0.81g)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチル)で精製することにより、標記化合物1.16g(収率90%)を黄色油状物質として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.93-2.04 (2H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.59-2.69 (2H, m), 2.73-2.83 (2H, m), 3.29 (2H, s), 3.74 (3H, s), 4.62 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.31 (1H, d, J=2.5).

【0480】参考例35

3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン

参考例34で得られた3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン(1.16g)を酢酸(30ml)に溶解し、室温ですず粉末(2.09g)を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチル/メタノール=25/1)で精製することにより、標記化合物0.79g(収率75%)を黄色油状物質として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.87-1.95 (2H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 2.43-2.53 (2H, m), 2.77-2.86 (2H, m), 3.25 (2H, s), 3.73 (3H, s), 4.17 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5).

【0481】参考例36

N-[3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例35で得られた3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン(0.79g)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(0.37ml)及びピリジン(0.43ml)を滴下した後、室温

で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチル)で精製することにより、標記化合物1.06g(収率89%)を黄色油状物質として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.90-1.99 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.53-2.62 (2H, m), 2.75-2.84 (2H, m), 3.27 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.91 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.39 (1H, d, J=2.5).

【0482】参考例37

N-[3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール(0.39g)、参考例36で得られたN-[3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル(1.06g)及びトリフェニルホスフィン(0.74g)をジクロロメタン(30ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.44ml)を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチル)で精製することにより、標記化合物1.70g(収率定量的)を黄色油状物質として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.90-1.99 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.54-2.63 (2H, m), 2.75-2.84 (2H, m), 3.27 (2H, s), 3.73 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.45 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.44-7.58 (4H, m).

【0483】参考例38

N-[4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例10で得られた4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロアニリン(650mg)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(0.33ml)及びピリジン(0.39ml)を滴下した後、室温で3.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルのみ～酢酸エチル／メタノール＝1 0／1）で精製することにより、標記化合物 7 7 3 m g（収率 7 6 %）を橙色油状物質として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.82-1.98 (4H, m), 2.13 (3H, s), 3.47 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.84 (1H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.60 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, d, J=2.5).

【0 4 8 4】参考例 3 9

N- [4- (1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N- [3- (3-シアノフェニル)-2- (E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3- (3-シアノフェニル)-2- (E)-プロペン-1-オール (3 2 3 m g)、参考例 3 8 で得られた N- [4- (1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル (7 7 3 m g) 及びトリフェニルホスフィン (5 8 1 m g) をジクロロメタン (2 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 3 4 m l) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルのみ～酢酸エチル／メタノール＝9／1）で精製することにより、標記化合物 7 3 3 m g（収率 7 1 %）を淡黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.82-1.98 (4H, m), 2.12 (3H, s), 3.48 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.63 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.58 (4H, m).

【0 4 8 5】参考例 4 0

4- (1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン (5 0 0 m g) を N, N-ジメチルアセトアミド (1 0 m l) に溶解し、氷冷下、シアン酸カリウム (7 9 0 m g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応の進行が遅いため、シアン酸カリウム (7 9 0 m g) を加え、4 0 °C で一晩攪拌した後、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1. 0 m l) を加え、さらに室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 5 2 3 m g（収率 8 8 %）を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.53-1.67 (2H, m),

1.86-2.00 (2H, m), 3.18-3.31 (2H, m), 3.51-3.64 (2H, m), 4.92 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=9.0), 8.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.33 (1H, d, J=2.5).

【0 4 8 6】参考例 4 1

4- (1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロアニリン参考例 4 0 で得られた 4- (1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン (1. 2 5 g) を酢酸 (3 0 m l) に溶解し、室温ですず粉末 (2. 4 7 g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝2 0／1）で精製することにより、標記化合物 0. 9 1 g（収率 8 1 %）を淡橙色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.80-1.96 (4H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.62-3.72 (2H, m), 4.33 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5).

【0 4 8 7】参考例 4 2

N- [4- (1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 4 1 で得られた 4- (1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロアニリン (9 0 7 m g) をジクロロメタン (2 0 m l) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0. 4 5 m l) 及びジイソプロピルエチルアミン (0. 8 8 m l) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応の進行が遅いため、クロロスルホニル酢酸エチル (0. 0 5 m l) を加え、さらに室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝3 0／1～2 0／1）で精製することにより、標記化合物 8 0 9 m g（収率 5 7 %）を淡黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.83-1.99 (4H, m), 3.47 (2H, m), 3.61 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.58 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, d, J=2.5).

【0 4 8 8】参考例 4 3

N- [4- (1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N- [3- (3-シアノフェニル)-2- (E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

10

20

30

40

50

参考例 2 で得られた 3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペン - 1 - オール (3 2 2 m g) 、参考例 4 2 で得られた N - [4 - (1 - カルバモイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル (8 0 9 m g) 及びトリフェニルホスフィン (6 1 0 m g) をジクロロメタン (2 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0 . 3 6 m l) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 酢酸エチル / メタノール = 1 0 / 1) で精製することにより、標記化合物 1 0 1 5 m g (収率 9 4 %) を淡黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.99 (4H, m), 3.48 (2H, m), 3.59 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.62 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.33 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.57 (4H, m) .

【 0 4 8 9 】 参考例 4 4

3 - クロロ - 4 - (1 - メタンスルホニルピペリジン - 4 - イルオキシ) ニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3 - クロロ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) ニトロベンゼン (1 . 0 0 g) をジクロロメタン (2 0 m l) に懸濁し、氷冷下、メタンスルホニルクロリド (0 . 3 3 m l) 及びトリエチルアミン (1 . 0 9 m l) を加えた後、室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 1) で精製することにより、標記化合物 0 . 9 6 g (収率 7 3 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.06-2.14 (4H, m), 2.84 (3H, s), 3.29 (2H, m), 3.55 (2H, m), 4.82 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=9.0), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.33 (1H, d, J=2.5) .

【 0 4 9 0 】 参考例 4 5

3 - クロロ - 4 - (1 - メタンスルホニルピペリジン - 4 - イルオキシ) アニリン

参考例 4 4 で得られた 3 - クロロ - 4 - (1 - メタンスルホニルピペリジン - 4 - イルオキシ) ニトロベンゼン (9 5 5 m g) を酢酸 (3 0 m l) に溶解し、室温ですず粉末 (1 6 9 0 m g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 酢酸エチル / ヘキサン = 5 / 3) で精製することにより、標記化合物 7 3 7 m g (収率 8

5 %) を黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.92-2.08 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.33-3.45 (4H, m), 4.38 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5) .

【 0 4 9 1 】 参考例 4 6

N - [3 - クロロ - 4 - (1 - メタンスルホニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル

10 参考例 4 5 で得られた 3 - クロロ - 4 - (1 - メタンスルホニルピペリジン - 4 - イルオキシ) アニリン (7 3 7 m g) をジクロロメタン (2 0 m l) に溶解し、氷冷下、クロソルホニル酢酸エチル (0 . 3 3 m l) 及びピリジン (0 . 3 9 m l) を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 酢酸エチル / ヘキサン = 3 / 2) で精製することにより、標記化合物 8 0 5 m g (収率 7 3 %) を桃色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.26 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.10 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.31 (2H, m), 3.47 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.62 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.42 (1H, d, J=2.5) .

【 0 4 9 2 】 参考例 4 7

N - [4 - (1 - カルバモイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

30 参考例 2 で得られた 3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペン - 1 - オール (2 9 6 m g) 、参考例 4 6 で得られた N - [3 - クロロ - 4 - (1 - メタンスルホニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (8 0 5 m g) 及びトリフェニルホスフィン (5 6 0 m g) をジクロロメタン (2 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0 . 3 3 m l) を滴下した後、室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン / 酢酸エチル = 2 0 / 1 ~ 1 0 / 1) で精製することにより、標記化合物 8 3 5 m g (収率 7 9 %) を無色無定形固体として得た。

40 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.09 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.65 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.35 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=7.0) .

5), 7.50-7.55 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=2.5).

【0493】参考例48

3-クロロ-4-[1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]ニトロベンゼン

参考例8で得られた3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン(3.00g)をピリジン(30ml)に懸濁し、室温で2-ブロモピリジン

(1.25ml)を加えた後、150℃で16時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1/2)で精製することにより、標記化合物0.80g(収率20%)を黄色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.93-2.06 (2H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 3.60-3.72 (2H, m), 3.79-3.90 (2H, m), 4.79 (1H, m), 6.64 (1H, dd, J=7.0, 5.0), 6.71 (1H, d, J=8.5), 7.04 (1H, d, J=9.0), 7.50 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.20 (1H, dd, J=5.0, 2.0), 8.32 (1H, d, J=3.0).

【0494】参考例49

3-クロロ-4-[1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]アニリン

参考例48で得られた3-クロロ-4-[1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]ニトロベンゼン(796mg)を酢酸(40ml)に溶解し、室温ですず粉末(1420mg)を加え、同温で一晩撹拌した。

反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1/1)で精製することにより、標記化合物680mg(収率94%)を淡赤紫色油状物質として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.83-1.95 (2H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 3.41 (2H, m), 3.95 (2H, m), 4.34 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.59 (1H, dd, J=7.0, 5.5), 6.69 (1H, d, J=8.5), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.85 (1H, d, J=8.5), 7.47 (1H, m), 8.19 (1H, m).

【0495】参考例50

N-[3-クロロ-4-[1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例49で得られた3-クロロ-4-[1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]アニリン(680mg)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(0.32ml)及びピリジン(0.36ml)を滴下した後、室温で一晩撹

拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1/1)で精製することにより、標記化合物858mg(収率85%)を淡黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 3.56 (2H, m), 3.86 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.58 (1H, m), 6.61 (1H, m), 6.70 (1H, d, J=8.5), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5), 7.48 (1H, m), 8.19 (1H, m).

【0496】参考例51

N-[3-クロロ-4-[1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール(316mg)、参考例50で得られたN-[3-クロロ-4-[1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル(858mg)及びトリフェニルホスフィン(590mg)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.35ml)を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/酢酸エチル=10/1)で精製することにより、標記化合物1100mg(収率98%)を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 3.57 (2H, m), 3.84 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.61 (1H, m), 6.23 (1H, d, t, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.61 (1H, d, J=7.0, 5.0), 6.69 (1H, d, J=8.5), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.33 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.48 (1H, m), 7.50-7.58 (4H, m), 8.19 (1H, m).

【0497】参考例52

3-クロロ-4-[1-(3-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]ニトロベンゼン

参考例8で得られた3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン(2.72g)、3-ブロモピリジン(2.01g)、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル(0.32g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0.49g)、及びtert-ブトキシナトリウム(1.22g)をトルエン(30ml)に懸濁した後、70℃で2時間撹拌した。反応

液を室温まで冷却した後、不溶物をろ去し、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝9／1）で精製することにより、標記化合物 1. 5 6 g（収率 4 4 %）を黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.03-2.22 (4H, m), 3.31 (2H, m), 3.49 (2H, m), 4.77 (1H, m), 7.03 (1 H, d, J=9.0), 7.18 (1H, dd, J=8.5, 4.5), 7.24 (1H, m), 8.12 (1H, dd, J=4.5, 1.5), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.32 (1H, d, J=3.0), 8.36 (1H, d, J=3.0).

【0 4 9 8】参考例 5 3
3-クロロ-4-[1-(3-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] アニリン

参考例 5 2 で得られた 3-クロロ-4-[1-(3-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] ニトロベンゼン (1. 5 4 g) を酢酸 (3 0 m l) に溶解し、室温ですず粉末 (2. 7 4 g) を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝9／1）で精製することにより、標記化合物 1. 3 9 g（収率 9 9 %）を黄色油状物質として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.92-2.11 (4H, m), 3.14 (2H, m), 3.56 (2H, m), 4.31 (1H, m), 6.53 (1 H, dd, J=9.0, 2.0), 6.74 (1H, d, J=2.0), 6.84 (1H, d, J=9.0), 7.16 (1H, dd, J=8.5, 4.5), 7.21 (1H, m), 8.08 (1H, d, J=4.5), 8.34 (1H, d, J=2.5).

【0 4 9 9】参考例 5 4
N-[3-クロロ-4-[1-(3-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 5 3 で得られた 3-クロロ-4-[1-(3-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] アニリン (1. 3 8 g) をジクロロメタン (2 0 m l) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0. 9 3 g) のジクロロメタン (5 m l) 溶液及びピリジン (0. 3 7 m l) を滴下した後、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝9／1）で精製することにより、標記化合物 1. 6 1 g（収率 7 8 %）を淡茶色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.97-2.15 (4H, m), 3.24 (2H, m), 3.51 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.56 (1H, m),

6.97 (1H, d, J=9.0), 7.18 (1H, dd, J=8.5, 4.0), 7.21-7.28 (2H, m), 7.42 (1H, d, J=2.5), 8.10 (1H, d, J=4.0), 8.35 (1H, s).

【0 5 0 0】参考例 5 5
N-[3-クロロ-4-[1-(3-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (2 9 4 m g)、参考例 5 4 で得られた N-[3-クロロ-4-[1-(3-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル (8 4 0 m g) 及びトリフェニルホスフィン (6 3 0 m g) をジクロロメタン (2 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 3 8 m l) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝9 7／3）で精製することにより、標記化合物 2 0 6 0 m g（収率定量的）を黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.97-2.16 (4H, m), 3.25 (2H, m), 3.49 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.60 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.44-7.71 (6H, m), 8.10 (1H, m), 8.35 (1H, m).

【0 5 0 1】参考例 5 6
3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] ニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン (3. 0 0 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 0 m l) に溶解し、室温で 4-プロモピリジン (2. 5 0 g) 及び N-メチルモルホリン (5. 1 4 m l) を加えた後、1 5 0 °C で 7 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝3 0／1～1 0／1）で精製することにより、標記化合物 1. 2 7 g（収率 3 3 %）を濃黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.98-2.14 (4H, m), 3.46-3.55 (2H, m), 3.58-3.67 (2H, m), 4.83 (1H, m), 6.72 (2H, d, J=6.5), 7.03 (1H, d, J=9.0), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.28 (2H, d, J=6.5), 8.32 (1H, d, J=3.0).

【0 5 0 2】参考例 5 7
3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-

10

20

30

40

50

4-イルオキシ] アニリン

参考例 5 6 で得られた 3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] ニトロベンゼン (1. 2 6 g) を酢酸 (5 0 m l) に溶解し、室温ですず粉末 (2. 2 4 g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=1 0 / 1 ~ 1 / 1) で精製することにより、標記化合物 0. 8 5 g (収率 7 4 %) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1. 85-2. 05 (4H, m), 3. 30-3. 38 (2H, m), 3. 65-3. 73 (2H, m), 4. 37 (1H, m), 6. 54 (1H, dd, J=8. 5, 3. 0), 6. 69 (2H, dd, J=5. 0, 1. 5), 6. 74 (1H, d, J=3. 0), 6. 83 (1H, d, J=8. 5), 8. 25 (2H, dd, J=5. 0, 1. 5).

【0 5 0 3】参考例 5 8

N-[3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 5 7 で得られた 3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] アニリン (8 5 4 m g) をジクロロメタン (2 0 m l) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0. 4 0 m l) 及びピリジン (0. 4 5 m l) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで 2 回抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=5 / 1 ~ 2 / 1) で精製することにより、標記化合物 8 8 8 m g (収率 7 0 %) を黄色無定形固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1. 33 (3H, t, J=7. 0), 1. 94-2. 07 (4H, m), 3. 47 (2H, m), 3. 65 (2H, m), 3. 93 (2H, s), 4. 29 (2H, q, J=7. 0), 4. 63 (1H, m), 6. 72 (2H, dd, J=5. 0, 1. 5), 6. 96 (1H, d, J=9. 0), 7. 25 (1H, dd, J=9. 0, 2. 5), 7. 43 (1H, d, J=2. 5), 8. 26 (2H, dd, J=5. 0, 1. 5).

【0 5 0 4】参考例 5 9

N-[3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (3 2 7 m g)、参考例 5 8 で得られた N-[3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル (8 8 7 m g) 及びトリフェニル

ホスフィン (6 2 0 m g) をジクロロメタン (2 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 3 6 m l) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=2 0 / 1 ~ 1 0 / 1) で精製することにより、標記化合物 6 3 7 m g (収率 5 5 %) を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1. 36 (3H, t, J=7. 0), 1. 97-2. 07 (4H, m), 3. 45 (2H, m), 3. 62 (2H, m), 4. 00 (2H, s), 4. 31 (2H, q, J=7. 0), 4. 47 (2H, d, J=6. 0), 4. 65 (1H, m), 6. 22 (1H, dt, J=16. 0, 6. 0), 6. 42 (1H, d, J=16. 0), 6. 70 (2H, d, J=6. 5), 6. 96 (1H, d, J=9. 0), 7. 34 (1H, dd, J=9. 0, 2. 5), 7. 41 (1H, t, J=7. 5), 7. 53 (2H, m), 7. 56 (1H, s), 7. 56 (1H, d, J=2. 5), 8. 27 (2H, d, J=6. 5).

【0 5 0 5】参考例 6 0

3-クロロ-4-[1-(2-ピリミジル) ピペリジン-4-イルオキシ] ニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン (2. 5 0 g) をエタノール (3 0 m l) に溶解し、室温で 2-クロロピリミジン (1. 1 2 g) を加えた後、3 0 °C で 8 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、析出した結晶をろ取することにより、標記化合物及び 2-クロロピリミジンの混合物を得た。これにジクロロメタンを加え、不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物 1. 2 9 g (収率 3 9 %) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1. 90-2. 00 (2H, m), 2. 00-2. 10 (2H, m), 3. 92-4. 00 (2H, m), 4. 00-4. 08 (2H, m), 4. 82 (1H, m), 6. 51 (1H, t, J=5. 0), 7. 04 (1H, d, J=9. 0), 8. 16 (1H, dd, J=9. 0, 3. 0), 8. 32 (1H, d, J=3. 0), 8. 33 (2H, d, J=5. 0).

【0 5 0 6】参考例 6 1

3-クロロ-4-[1-(2-ピリミジル) ピペリジン-4-イルオキシ] アニリン

参考例 6 0 で得られた 3-クロロ-4-[1-(2-ピリミジル) ピペリジン-4-イルオキシ] ニトロベンゼン (1. 2 9 g) を酢酸 (4 0 m l) に溶解し、室温ですず粉末 (2. 2 8 g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで 3 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=2 / 1) で精製することにより、標記化合物 1. 0 1 g (収率 8 6 %) を褐色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1. 80-1. 90 (2H, m),

1.92-2.02 (2H, m), 3.67 (2H, m), 4.20 (2H, m), 4.37 (1H, m), 6.46 (1H, t, J=4.5), 6.53 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.85 (1H, d, J=8.5), 8.30 (2H, d, J=4.5).

【0507】参考例62

N- [3-クロロ-4- [1- (2-ピリミジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例61で得られた3-クロロ-4- [1- (2-ピリミジル) ピペリジン-4-イルオキシ] アニリン

(1.01g) をジクロロメタン (30ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.47ml) 及びピリジン (0.53ml) を滴下した後、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1) で精製することにより、標記化合物1.29g (収率85%) を淡褐色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 3.85 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.09 (2H, m), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.61 (1H, m), 6.48 (1H, t, J=4.5), 6.98 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, d, J=2.5), 8.32 (2H, d, J=4.5).

【0508】参考例63

N- [3-クロロ-4- [1- (2-ピリミジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペン-1-オール (0.47g)、参考例62で得られたN- [3-クロロ-4- [1- (2-ピリミジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル (1.29g) 及びトリフェニルホスフィン (0.89g) をジクロロメタン (30ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル

(0.52ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル=9/1) で精製することにより、標記化合物1.59g (収率94%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 3.87 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.06 (2H, m), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.64 (1H, m), 6.23 (1H, d, t, J=16.0, 6.5), 6.43 (1H, d, J=16.0), 6.48 (1H, t, J=4.5), 6.98 (1H, d, J=9.0), 7.34 (1H, dd, J=9.

0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.50-7.55 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=2.5), 7.57 (1H, s), 8.31 (2H, d, J=4.5).

【0509】参考例64

3-クロロ-4- [1- (3-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] ニトロベンゼン

参考例8で得られた3-クロロ-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン (1.00g) をN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) に溶解し、室温で3- (ブロモメチル) ピリジン 臭化水素酸塩 (1.08g) 及び炭酸カリウム (1.08g) を加えた後、同温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=25/1) で精製することにより、標記化合物0.98g (収率72%) を黄色油状物質として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.39-2.49 (2H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.60 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.27 (1H, dd, J=8.0, 5.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 8.12 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0), 8.52 (1H, dd, J=5.0, 1.5), 8.56 (1H, d, J=1.5).

【0510】参考例65

3-クロロ-4- [1- (3-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] アニリン

参考例64で得られた3-クロロ-4- [1- (3-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] ニトロベンゼン (980mg) を酢酸 (50ml) に溶解し、室温ですず粉末 (1670mg) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=10/1~5/1) で精製することにより、標記化合物874mg (収率98%) を淡黄色油状物質として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.80-1.90 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.32 (2H, m), 2.76 (2H, m), 3.55 (2H, s), 4.16 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.72 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5), 7.27 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=7.5), 8.51 (1H, d, J=6.5), 8.55 (1H, s).

【0511】参考例66

N- [3-クロロ-4- [1- (3-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例65で得られた3-クロロ-4- [1- (3-ピ

10

20

30

40

50

リジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] アニリン (874 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロソルホニル酢酸エチル (0.39 ml) 及びピリジン (0.44 ml) を滴下した後、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=20/1~10/1) で精製することにより、標記化合物 770 mg (収率 60%) を黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.72 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.91 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.39 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.27 (1H, m), 7.39 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=7.5), 8.51 (1H, d, J=3.5), 8.56 (1H, s).

【0512】参考例 67

N-[3-クロロ-4-[1-(3-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (275 mg)、参考例 66 で得られた N-[3-クロロ-4-[1-(3-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル (770 mg) 及びトリフェニルホスフィン (520 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.30 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/メタノール=10/1~5/1) で精製することにより、標記化合物 949 mg (収率 95%) を淡黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.42 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.26 (1H, dd, J=7.5, 5.0), 7.30 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=7.5), 7.48-7.54 (3H, m), 7.55 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=7.5), 8.51 (1H, dd, J=5.0, 1.5), 8.55 (1H, d, J=1.5).

【0513】参考例 68

4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロアニリン

参考例 3 で得られた 4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン (2.40 g) を酢酸 (50 ml) に溶解し、室温で亜鉛粉末 (5.60 g) を4回に分けて加え、同温で2時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製することにより、標記化合物 1.99 g (収率 87%) を橙色油状物質として得た。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.47 (9H, s), 1.77 (2H, m), 1.87 (2H, m), 3.31 (2H, m), 3.72 (2H, m), 4.26 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=9.0).

【0514】参考例 69

N-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 68 で得られた 4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロアニリン (1.50 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロソルホニル酢酸エチル (0.74 ml) 及びピリジン (0.56 ml) を滴下した後、室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/2) で精製することにより、標記化合物 1.19 g (収率 54%) を淡赤色油状物質として得た。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.79-1.92 (4H, m), 3.46 (2H, m), 3.64 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.52 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.22 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5).

【0515】参考例 70

N-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (0.40 g)、参考例 69 で得られた N-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル (1.19 g) 及びトリフェニルホスフィン (0.79 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.50 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル=10/1) で精製することにより、標記化合物 1.20 g (収率 78%) を淡赤色無定形固体として得た。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.79-1.92 (4H, m), 3.47 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.55 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.32 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.50-7.58 (4H, m).

【 0 5 1 6 】 参考例 7 1

N- [4- (ピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル
参考例 7 0 で得られた N- [4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1.25 g) をエタノール (15 ml) に溶解し、室温で 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (15 ml) を加えた後、同温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 1. 10 g (収率定量的) を淡黄色油状物質として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.76-1.88 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.50 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.32 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.59 (4H, m).

【 0 5 1 7 】 参考例 7 2

N- [3-クロロ-4- [1- (4-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル
参考例 7 1 で得られた N- [4- (ピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 10 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、室温で 4- (ブロモメチル) ピリジン 臭化水素酸塩 (0. 59 g) 及び炭酸カリウム (0. 59 g) を加えた後、同温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/メタノール=10/1) で精製することにより、標記化合物 0. 97 g (収率 75%) を淡黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.95 (2H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 2.38 (2H,

m), 2.70 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.28 (2H, d, J=6.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.54 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, s), 8.54 (2H, d, J=6.0).

【 0 5 1 8 】 参考例 7 3

2- (2-ブロモエチル) ピリジン
2-ピリジンエタノール (1. 00 ml) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、室温で、トリフェニルホスフィン (3. 51 g) 及び四臭化炭素 (4. 44 g) を加えた後、同温で一晩攪拌した。反応液にエーテルを加えて不溶物をろ去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/3) で精製することにより、標記化合物 1. 30 g (収率 78%) を黄色油状物質として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 3.34 (2H, t, J=7.0), 3.78 (2H, t, J=7.0), 7.15-7.23 (2H, m), 7.64 (1H, m), 8.57 (1H, m).

【 0 5 1 9 】 参考例 7 4

3-クロロ-4- [1- [2- (2-ピリジル) エチル] ピペリジン-4-イルオキシ] ニトロベンゼン
参考例 8 で得られた 3-クロロ-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン (1. 50 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、室温で、参考例 7 3 で得られた 2- (2-ブロモエチル) ピリジン (1. 30 g) 及び炭酸カリウム (1. 21 g) を加えた後、同温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=10/1~5/1) で精製することにより、標記化合物 1. 57 g (収率 74%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.89-2.00 (2H, m), 2.00-2.11 (2H, m), 2.52 (2H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.01 (2H, m), 4.59 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 7.13 (1H, dd, J=7.5, 5.0), 7.20 (1H, d, J=8.0), 7.61 (1H, m), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0), 8.53 (1H, d, J=5.0).

【 0 5 2 0 】 参考例 7 5

3-クロロ-4- [1- [2- (2-ピリジル) エチル] ピペリジン-4-イルオキシ] アニリン
参考例 7 4 で得られた 3-クロロ-4- [1- [2- (2-ピリジル) エチル] ピペリジン-4-イルオキシ] ニトロベンゼン (1. 57 g) を酢酸 (50 ml)

に溶解し、室温ですず粉末（2. 5 8 g）を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで5回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝5／1～1／1）で精製することにより、標記化合物1. 2 6 g（収率8 7 %）を淡黄色無定形固体として得た。

¹H NMR（500 MHz, CDCl₃）δ ppm：1.82-1.94（2H, m）, 1.94-2.06（2H, m）, 2.40（2H, m）, 2.81（2H, m）, 2.8 9（2H, m）, 3.02（2H, m）, 4.15（1H, m）, 6.51（1H, d d, J=8.5, 3.0）, 6.73（1H, d, J=3.0）, 6.81（1H, d, J=8.5）, 7.12（1H, dd, J=7.5, 5.0）, 7.20（1H, d, J=8.0）, 7.60（1H, m）, 8.52（1H, d, J=5.0）.

【0 5 2 1】参考例 7 6

N-〔3-クロロ-4-〔1-〔2-（2-ピリジル）エチル〕ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸エチル

参考例 7 5 で得られた 3-クロロ-4-〔1-〔2-（2-ピリジル）エチル〕ピペリジン-4-イルオキシ〕アニリン（1. 2 6 g）をジクロロメタン（3 0 m l）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（0. 5 4 m l）及びピリジン（0. 6 1 m l）を滴下した後、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝1 0／1～5／1）で精製することにより、標記化合物1. 5 0 g（収率8 2 %）を淡黄色無定形固体として得た。

¹H NMR（500 MHz, CDCl₃）δ ppm：1.33（3H, t, J=7.0）, 1.86-1.97（2H, m）, 1.97-2.08（2H, m）, 2.50（2H, m）, 2.77-2.92（4H, m）, 3.03（2H, m）, 3.92（2H, s）, 4.29（2H, q, J=7.0）, 4.40（1H, m）, 6.93（1H, d, J=9.0）, 7.13（1H, m）, 7.21（1H, dd, J=9.0, 2.5）, 7.17-7.24（1H, m）, 7.40（1H, d, J=2.5）, 7.61（1H, m）, 8.53（1H, d, J=5.0）.

【0 5 2 2】参考例 7 7

N-〔3-クロロ-4-〔1-〔2-（2-ピリジル）エチル〕ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕-N-〔3-（3-シアノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-（3-シアノフェニル）-2-（E）-プロペン-1-オール（0. 5 2 g）、参考例 7 6 で得られた N-〔3-クロロ-4-〔1-〔2-（2-ピリジル）エチル〕ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸エチル（1. 5 0

g）及びトリフェニルホスフィン（0. 9 8 g）をジクロロメタン（4 0 m l）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（0. 5 7 m l）を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝3 0／1～1 0／1）で精製することにより、標記化合物1. 7 3 g（収率8 9 %）を淡黄色無定形固体として得た。

¹H NMR（500 MHz, CDCl₃）δ ppm：1.36（3H, t, J=7.0）, 1.86-1.98（2H, m）, 1.98-2.10（2H, m）, 2.51（2H, m）, 2.78-2.92（4H, m）, 3.03（2H, m）, 3.99（2H, s）, 4.31（2H, q, J=7.0）, 4.43（1H, m）, 4.46（2H, d, J=6.5）, 6.22（1H, dt, J=16.0, 6.5）, 6.41（1H, d, J=16.0）, 6.93（1H, d, J=9.0）, 7.12（1H, m）, 7.20（1H, d, J=8.0）, 7.31（1H, dd, J=9.0, 2.5）, 7.40（1H, t, J=8.0）, 7.49-7.55（3H, m）, 7.56（1H, s）, 7.60（1H, m）, 8.53（1H, d, J=4.5）.

【0 5 2 3】参考例 7 8

3-クロロ-4-（1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ）ニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4-（ピペリジン-4-イルオキシ）ニトロベンゼン（4. 0 0 g）を N, N-ジメチルホルムアミド（7 0 m l）に溶解し、室温で、シクロペンチルブロミド（1. 9 6 m l）及び炭酸カリウム（3. 2 3 g）を加えた後、1 0 0℃で7時間攪拌した。反応の進行が遅いため、シクロペンチルブロミド（0. 7 0 m l）を加えた後、さらに1 0 0℃で2時間、1 2 0℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝3 0／1～1 0／1）で精製することにより、標記化合物2. 3 5 g（収率4 6 %）を褐色油状物質として得た。

¹H NMR（500 MHz, CDCl₃）δ ppm：1.37-1.48（2H, m）, 1.50-1.61（2H, m）, 1.65-1.76（2H, m）, 1.85-2.00（4H, m）, 2.00-2.10（2H, m）, 2.50（2H, m）, 2.57（1H, m）, 2.75（2H, m）, 4.59（1H, m）, 6.98（1H, d, J=9.0）, 8.13（1H, dd, J=9.0, 3.0）, 8.30（1H, d, J=3.0）.

【0 5 2 4】参考例 7 9

3-クロロ-4-（1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ）アニリン

参考例 7 8 で得られた 3-クロロ-4-（1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ）ニトロベンゼン（2. 3 5 g）を酢酸（5 0 m l）に溶解し、室温ですず粉末（4. 2 9 g）を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで5回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を

10

20

30

40

50

無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝5／1～1／1）で精製することにより、標記化合物1. 9 7 g（収率9 2 %）を淡褐色無定形固体として得た。

¹H NMR（500 MHz, CDCl₃）δ ppm：1.48-1.61（2H, m）, 1.61-1.78（4H, m）, 1.86-2.02（4H, m）, 2.06-2.19（2 H, m）, 2.76（2H, m）, 2.85（1H, m）, 2.94（2H, m）, 4.29（1H, m）, 6.52（1H, dd, J=8.5, 2.5）, 6.73（1H, d, J=2.5）, 6.79（1H, d, J=8.5）.

【0 5 2 5】参考例 8 0

N-〔3-クロロ-4-（1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ）フェニル〕スルファモイル酢酸エチル

参考例 7 9 で得られた 3-クロロ-4-（1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ）アニリン（1. 9 7 g）をジクロロメタン（4 0 m l）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（0. 9 4 m l）及びピリジン（1. 0 8 m l）を滴下した後、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝2 5／1～1 0／1）で精製することにより、標記化合物1. 0 9 g（収率3 7 %）を淡褐色無定形固体として得た。

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ ppm：1.33（3H, t, J=7. 0）, 1.38-1.62（4H, m）, 1.62-1.77（2H, m）, 1.80-1.9 6（4H, m）, 1.96-2.09（2H, m）, 2.47（2H, m）, 2.59（1 H, m）, 2.79（2H, m）, 3.92（2H, s）, 4.29（2H, q, J=7. 0）, 4.39（1H, m）, 6.92（1H, d, J=9. 0）, 7.20（1H, dd, J=9. 0, 2.5）, 7.39（1H, d, J=2.5）.

【0 5 2 6】参考例 8 1

N-〔3-クロロ-4-（1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ）フェニル〕-N-〔3-（3-シアノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-（3-シアノフェニル）-2-（E）-プロペン-1-オール（0. 3 9 g）、参考例 8 0 で得られた N-〔3-クロロ-4-（1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ）フェニル〕スルファモイル酢酸エチル（1. 0 9 g）及びトリフェニルホスフィン（0. 7 7 g）をジクロロメタン（3 0 m l）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（0. 4 5 m l）を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝1 0／1～5／1）で精製することにより、標記化合物1. 3 0 g（収率9 1 %）を黄褐色無定形固体として得た。

¹H NMR（500 MHz, CDCl₃）δ ppm：1.36（3H, t, J=7. 0）, 1.40-1.61（4H, m）, 1.64-1.80（2H, m）, 1.83-1.99（4H, m）, 1.99-2.14（2H, m）, 2.40-2.68（3H, m）, 2.6 8-2.87（2H, m）, 3.99（2H, s）, 4.31（2H, q, J=7. 0）, 4.46（1H, m）, 4.46（2H, d, J=6.5）, 6.22（1H, dt, J=16. 0, 6.5）, 6.41（1H, d, J=16. 0）, 6.92（1H, d, J=9. 0）, 7.31（1H, dd, J=9. 0, 2.5）, 7.40（1H, t, J=8. 0）, 7.48-7.55（3H, m）, 7.56（1H, s）.

【0 5 2 7】参考例 8 2

1-tert-ブトキシカルボニル-2-メチル-4-ピペリドン エチレン ケタール
4-ピペリドン エチレン ケタール（9. 6 g）をアセトン（1 0 0 m l）に溶解し、氷冷下、ジ tert-ブチルジカーボネート（1 6. 0 g）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエーテルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリドンエチレン ケタール（1 7. 4 g）を淡黄色固体として得た。次いで、これをエーテル（2 0 0 m l）に溶解し、-7 8℃で、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン（1 3. 0 m l）及び1 N s-ブチルリチウム（シクロヘキサン及びヘキサン混合溶液）（8 8. 0 m l）を滴下した後、-3 0℃で3 0分間攪拌した。反応液を再び-7 8℃まで冷却した後、ヨウ化メチルを加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を注いだ後、エーテルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝9／1）で精製することにより、標記化合物6. 0 g（収率3 4 %）を無色油状物質として得た。

¹H NMR（500 MHz, CDCl₃）δ ppm：1.23（3H, d, J=7. 0）, 1.46（9H, s）, 1.55-1.70（4H, m）, 1.85-1.90（1 H, m）, 3.05-3.15（1H, m）, 3.90-4.05（4H, m）, 4.47（1H, m）.

【0 5 2 8】参考例 8 3

1-tert-ブトキシカルボニル-2-メチル-4-ピペリドン
参考例 8 2 で得られた 1-tert-ブトキシカルボニル-2-メチル-4-ピペリドン エチレン ケタール（6. 0 0 g）をアセトン（1 5 0 m l）に溶解し、氷冷下、p-トルエンスルホン酸 1水和物（4. 4 0 g）を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物2. 4 0 g（収率4 8 %）を黄色油状物質として得た。
¹H NMR（500 MHz, CDCl₃）δ ppm：1.18（3H, d, J=7. 0）, 1.49（9H, s）, 2.20-2.30（1H, m）, 2.30-2.40（1

H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.65-2.70 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.90-4.05 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m).

【0529】参考例84

1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム(1.30g)をテトラヒドロフラン(50ml)に懸濁し、氷冷下、参考例83で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-2-メチル-4-ピペリドン(2.40g)を滴下した後、室温で1時間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム・10水和物を加え、さらに室温で1時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製することにより、標記化合物の低極性化合物0.95g(収率39%)及び高極性化合物1.02g(収率42%)をそれぞれ黄色油状物質として得た。

高極性化合物の¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.14 (3H, d, J=7.0), 1.30-1.40 (1H, m), 1.45-1.55 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.80-1.85 (1H, m), 1.90-1.95 (1H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, m).

低極性化合物の¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.33 (3H, d, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.60-1.75 (3H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.80-3.85 (1H, m), 4.15-4.20 (1H, m), 4.25-4.35 (1H, m).

【0530】参考例85

4-(1-tert-ブトキシカルボニル-2-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン

参考例84で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-メチルピペリジンの高極性化合物(1.02g)、2-クロロ-4-ニトロフェノール(0.83g)及びトリフェニルホスフィン(1.62g)をジクロロメタン(60ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.97ml)を滴下した後、室温で8時間攪拌した。反応の進行が遅いため、トリフェニルホスフィン(1.62g)及びアゾジカルボン酸ジエチル(0.97ml)を加え、さらに室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製することにより、標記化合物1.15g(収率76%)を黄色油状物質として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.35 (3H, d, J=7.0), 1.48 (9H, s), 1.75-1.85 (1H, m), 1.95-2.05 (3H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 4.87 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 8.15 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.32 (1H, d, J=2.5).

【0531】参考例86

3-クロロ-4-(1,2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン

参考例85で得られた4-(1-tert-ブトキシカルボニル-2-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン(1.15g)を90%ギ酸(3.10g)に懸濁し、37%ホルマリン(2.50g)を加え、100℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=9/1)で精製することにより、標記化合物0.80g(収率90%)を黄色油状物質として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.18 (3H, d, J=6.0), 1.64 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.05-2.25 (4H, m), 2.32 (3H, s), 3.00 (1H, m), 4.39 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 8.12 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.30 (1H, d, J=2.5).

【0532】参考例87

3-クロロ-4-(1,2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン

参考例86で得られた3-クロロ-4-(1,2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン(800mg)を酢酸(20ml)に溶解し、室温ですず粉末(1700mg)を加え、同温で4時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸カリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物690mg(収率96%)を赤褐色油状物質として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.13 (3H, d, J=6.0), 1.52 (1H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 1.90-2.15 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.93 (1H, m), 3.95 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.72 (1H, d, J=3.0), 6.83 (1H, d, J=8.5).

【0533】参考例88

N-[3-クロロ-4-(1,2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例87で得られた3-クロロ-4-(1,2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン(690mg)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下、クロルスルホンル酢酸エチル(0.40ml)及びピリジン(0.25ml)を滴下した後、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=9/1~3/1)で精製することにより、標記化合物800mg(収率73%)を黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.18 (3H, t, $J=7.0$), 1.26 (3H, m), 1.55-1.70 (1H, m), 1.75-1.90 (1H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 2.55-2.75 (3H, m), 2.80-3.30 (3H, m), 4.11 (2H, q, $J=7.0$), 4.20 (2H, s), 4.45-4.55 (1H, m), 7.17 (1H, dd, $J=9.0$, 2.5), 7.27 (1H, d, $J=9.0$), 7.29 (1H, d, $J=2.5$).

【0534】参考例 89

N-[3-クロロ-4-(1, 2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (320 mg)、参考例 88 で得られた N-[3-クロロ-4-(1, 2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (800 mg) 及びトリフェニルホスフィン (680 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.40 ml) を滴下した後、室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル=4/1~ジクロロメタン/メタノール=9/1) で精製することにより、標記化合物 1100 mg (収率定量的) を黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.14 (3H, d, $J=6.0$), 1.36 (3H, t, $J=7.0$), 1.50-1.65 (1H, m), 1.75-1.90 (1H, m), 1.95-2.20 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.95 (1H, m), 3.98 (2H, s), 4.21 (1H, m), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 4.46 (2H, d, $J=6.5$), 6.22 (1H, dt, $J=16.0$, 6.5), 6.41 (1H, d, $J=16.0$), 6.94 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.65-7.70 (1H, m).

【0535】参考例 90

インドリジン-7-オール

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム (2.30 g) をテトラヒドロフラン (50 ml) に懸濁し、氷冷下、ヘテロサイクルズ, 第 43 巻, 第 1391 頁 (1996 年) [Heterocycles, 43, 1391 (1996)] に記載の方法に従い 4, 4-ジエトキシブチルアミン及びジエチル 1, 3-アセトンジカルボキシレートより合成されたインドリジン-7-オン (2.80 g) を滴下した後、同温で 1 時間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム 10 水和物を加え、さらに室温で 1 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=4/1) で精製することにより、標記化合物 1.70 g (収率 59%) を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.24 (1H, m), 1.40-1.50 (1H, m), 1.55-1.80 (2H, m), 1.80-2.00 (4H, m), 2.00-2.15 (3H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.65 (1

H, m).

【0536】参考例 91

3-クロロ-4-メトキシメトキシアニリン

2-クロロ-4-ニトロフェノール (5.2 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解し、氷冷下、メトキシメトキシクロリド (2.7 ml) 及びトリエチルアミン (5.0 ml) を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、3-クロロ-4-メトキシメトキシニトロベンゼン (8.1 g) を黄色油状物質として得た。次いで、これをアセトン (100 ml) 及び水 (100 ml) の混合溶媒に溶解し、室温で、亜鉛粉末 (9.8 g) 及び塩化アンモニウム (8.0 g) を加えた後、60℃で 40 分間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 5.4 g (収率 96%) を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm : 3.53 (3H, s), 5.11 (2H, s), 6.52 (1H, dd, $J=8.5$, 3.0), 6.73 (1H, d, $J=3.0$), 6.98 (1H, d, $J=8.5$).

【0537】参考例 92

N-(3-クロロ-4-メトキシメトキシフェニル)スルファモイル酢酸エチル

参考例 91 で得られた 3-クロロ-4-メトキシメトキシアニリン (5.4 g) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (4.7 ml) 及びピリジン (2.9 ml) を滴下した後、室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=19/1) で精製することにより、標記化合物 8.0 g (収率 82%) を赤褐色油状物質として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.34 (3H, t, $J=7.0$), 3.52 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.0$), 5.24 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.41 (1H, m).

【0538】参考例 93

N-[3-クロロ-4-メトキシメトキシフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (1.6 g)、参考例 92 で得られた N-(3-クロロ-4-メトキシメトキシフェニル)スルファモイル酢酸エチル (3.4 g) 及びトリフェニルホスフィン (3.2 g) をジクロロメタン

10

20

30

40

50

(5 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (1 . 9 m l) を滴下した後、室温で 4 0 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン / 酢酸エチル = 1 9 / 1) で精製することにより、標記化合物 3 . 9 g (収率 8 1 %) を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, J = 7.0), 3.51 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J = 7.0), 4.47 (2H, d, J = 6.5), 5.25 (2H, s), 6.22 (1H, d, J = 15.5, 6.5), 6.42 (1H, d, J = 15.5), 7.20 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.50-7.60 (4H, m).

【 0 5 3 9 】 参考例 9 4

N - [3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 9 3 で得られた N - [3 - クロロ - 4 - メトキシメトキシフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (3 . 9 g) を酢酸エチル (5 0 m l) 及びジオキサン (5 0 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 5 m l) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 3 . 6 g (収率定量的) を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, J = 7.0), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J = 7.0), 4.46 (2H, d, J = 6.5), 6.22 (1H, dt, J = 16.0, 6.5), 6.40 (1H, d, J = 16.0), 7.03 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.50-7.60 (4H, m).

【 0 5 4 0 】 参考例 9 5

N - [3 - クロロ - 4 - (インドリジン - 7 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 9 4 で得られた N - [3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (2 . 0 g) 、参考例 9 0 で得られたインドリジン - 7 - オール (1 . 7 g) 及びトリフェニルホスフィン (3 . 2 g) をジクロロメタン (6 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (1 . 9 m l) を滴下した後、室温で 6 時間攪拌した。反応の進行が遅いため、トリフェニルホスフィン (3 . 2 g) 及びアゾジカルボン酸ジエチル (1 . 9 m l) を加えた後、さらに同温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 酢酸エチル / メタノール = 2 / 1) で精製することにより、

標記化合物 0 . 6 g を橙色油状物質の不純物混入物として得た。

【 0 5 4 1 】 参考例 9 6

N - (4 - メトキシメトキシフェニル) スルファモイル酢酸エチル

4 - メトキシメトキシアニリン (2 0 . 9 g) をジクロロメタン (4 0 0 m l) に溶解し、氷冷下、クロロスルホン酢酸エチル (1 8 . 0 m l) 及びピリジン (3 3 m l) を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 2) で精製することにより、標記化合物 2 8 . 0 g (収率 6 7 %) を褐色油状物質として得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.33 (3H, t, J = 7.0), 3.48 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.29 (2H, q, J = 7.0), 5.16 (2H, s), 7.03 (2H, d, J = 9.0), 7.28 (2H, d, J = 9.0).

【 0 5 4 2 】 参考例 9 7

N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - (4 - メトキシメトキシフェニル) スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペン - 1 - オール (0 . 5 3 g) 、参考例 9 6 で得られた N - (4 - メトキシメトキシフェニル) スルファモイル酢酸エチル (1 . 0 0 g) 及びトリフェニルホスフィン (1 . 1 2 g) をジクロロメタン (3 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0 . 6 6 m l) を滴下した後、室温で 3 . 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 2) で精製することにより、標記化合物 1 . 3 8 g (収率 9 4 %) を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.37 (3H, t, J = 7.0), 3.48 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.32 (2H, q, J = 7.0), 4.49 (2H, d, J = 6.0), 5.18 (2H, s), 6.25 (1H, d, J = 16.0, 6.0), 6.42 (1H, d, J = 16.0), 7.06 (2H, d, J = 9.0), 7.40 (1H, t, J = 7.0), 7.41 (2H, d, J = 9.0), 7.52 (1H, d, J = 7.0), 7.54 (1H, d, J = 7.0), 7.56 (1H, s).

【 0 5 4 3 】 参考例 9 8

N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - (4 - ヒドロキシフェニル) スルファモイル酢酸エチル

参考例 9 7 で得られた N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - (4 - メトキシメトキシフェニル) スルファモイル酢酸エチル (1 0 . 7 g) を酢酸エチル (1 2 0 m l) に溶解し、氷冷下、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (8 0 m l) を加えた

後、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）で精製することにより、標記化合物9. 1 g（収率95％）を黄色油状物質として得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 3.98 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.0), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.39 (1H, d, J=16.0), 6.84 (2H, d, J=9.0), 7.34 (2H, d, J=9.0), 7.39 (1H, t, J=7.5), 7.50 (2H, m), 7.54 (1H, s).

【0544】参考例99

N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例98で得られたN- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- (4-ヒドロキシフェニル) スルファモイル酢酸エチル (700 mg)、4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン (410 mg) 及びトリフェニルホスフィン (920 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 55 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応の進行が遅いため、4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン (410 mg)、トリフェニルホスフィン (920 mg) 及びアゾジカルボン酸ジエチル (0. 55 ml) を加えた後、さらに同温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝2／1～1／1）で精製することにより、標記化合物690 mg（収率79％）を黄色油状物質として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.70-1.90 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.65-2.75 (2H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.25-4.35 (1H, m), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.40 (1H, d, J=16.0), 6.90 (2H, d, J=9.0), 7.35-7.45 (1H, m), 7.38 (2H, d, J=9.0), 7.45-7.55 (3H, m).

【0545】参考例100

4- (1-*tert*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-トリフルオロメチルニトロベンゼン
1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (1. 45 g)、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、第63巻、第4199頁 (1998年) [J. Org. Chem., 63, 4199 (1998)]に記載の方法に従い3-トリフルオロメチルニトロベンゼンより合成された2-トリフルオロメチル-4-ニトロフェノール (1. 38 g) 及びトリフェニルホスフィン (2. 27 g) をジクロロメタン (65 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジ

カルボン酸ジエチル (1. 4 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン）で精製することにより、標記化合物2. 28 g（収率88％）を淡黄色油状物質として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.49 (9H, s), 1.88-1.99 (4H, m), 3.51 (2H, m), 3.64 (2H, m), 4.83 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=9.0), 8.41 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.53 (1H, d, J=3.0).

【0546】参考例101

4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) -3-トリフルオロメチルニトロベンゼン

参考例100で得られた4- (1-*tert*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-トリフルオロメチルニトロベンゼン (2. 45 g) を90％ギ酸

(8. 80 g) に懸濁し、37％ホルマリン (5. 50 g) を加え、100℃で6時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝10／1）で精製することにより、標記化合物1. 82 g（収率95％）を黄色油状物質として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.94-2.02 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.40-2.53 (2H, m), 2.53-2.65 (2H, m), 4.68 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=9.0), 8.39 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.51 (1H, d, J=3.0).

【0547】参考例102

4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) -3-トリフルオロメチルアニリン

参考例101で得られた4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) -3-トリフルオロメチルニトロベンゼン (1. 82 g) をエタノール (30 ml) に溶解し、パラジウム-炭素触媒 (0. 18 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で4. 5時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝10／1～1／1）で精製することにより、標記化合物1. 55 g（収率95％）を淡褐色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.85-2.00 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.25-2.40 (2H, m), 2.55-2.70 (2H, m), 4.31 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.83 (1H, d, J=8.5), 6.91 (1H, d, J=3.0).

【0548】参考例103

N- [4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) -3-トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル

10

20

30

40

50

参考例 1 0 2 で得られた 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - トリフルオロメチルアニリン (1 . 5 5 g) をジクロロメタン (3 0 m l) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0 . 7 6 m l) 及びピリジン (0 . 9 1 m l) を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン / メタノール = 1 0 / 1 ~ 5 / 1) で精製することにより、標記化合物 2 . 3 9 g (収率定量的) を淡褐色無定形固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 2.00-2.15 (2H, m), 2.35-2.50 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.80-3.15 (4H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.72 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 7.55 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.62 (1H, d, J=2.5).

【 0 5 4 9 】 参考例 1 0 4

N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペン - 1 - オール (5 0 0 m g) 、参考例 1 0 3 で得られた N - [4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル (1 3 3 3 m g) 及びトリフェニルホスフィン (9 9 0 m g) をジクロロメタン (3 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0 . 5 8 m l) を滴下した後、室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン / メタノール = 1 5 / 1) で精製することにより、標記化合物 7 5 5 m g (収率 4 3 %) を淡黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.90-2.10 (4H, m), 2.33 (3H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.53 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.98 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.50-7.60 (4H, m), 7.71 (1H, d, J=2.5).

【 0 5 5 0 】 参考例 1 0 5

4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) ニトロベンゼン

1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - ヒドロキシピペリジン (5 0 . 1 g) を N, N - ジメチルアセトアミド (5 5 0 m l) に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム (1 0 . 5 g) を加え、同温で 3 0 分間攪拌した後、4 - フルオロニトロベンゼン (4 2 . 2 g) の N, N - ジメチ

ルアセトアミド (1 0 0 m l) 溶液を滴下し、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 1 3 / 7) で精製することにより、標記化合物 7 5 . 1 g (収率 9 3 %) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.43 (9H, s), 1.76 (2H, m), 1.91 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.65 (2H, m), 4.56 (1H, m), 6.91 (2H, d, J=9.0), 8.15 (2H, d, J=9.0).

【 0 5 5 1 】 参考例 1 0 6

4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) アニリン 参考例 1 0 5 で得られた 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) ニトロベンゼン (1 1 . 9 g) をメタノール (1 0 0 m l) に溶解し、パラジウム - 炭素触媒 (1 . 9 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1) で精製することにより、標記化合物 1 0 . 7 g (収率 9 9 %) を淡赤色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.71 (2H, m), 1.87 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.71 (2H, m), 4.26 (1H, m), 6.63 (2H, d, J=8.5), 6.76 (2H, d, J=8.5).

【 0 5 5 2 】 参考例 1 0 7

N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 参考例 1 0 6 で得られた 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) アニリン (4 . 3 9 g) をジクロロメタン (3 0 m l) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (2 . 4 m l) 及びピリジン (2 . 4 m l) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 2) で精製することにより、標記化合物 4 . 9 6 g (収率 7 5 %) を淡赤色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75 (2H, m); 1.90 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.89 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.44 (1H, m), 6.89 (2H, d, J=8.5), 7.27 (2H, d, J=8.5).

【 0 5 5 3 】 参考例 1 0 8

N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3 - (3 - シアノフェニル) - 2 -

241

(E) - プロペン-1-オール (0.80 g)、参考例 107 で得られた N- [4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (2.21 g) 及びトリフェニルホスフィン (1.70 g) をジクロロメタン (40 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (1.0 ml) を滴下した後、同温で 2 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル=10/1) で精製することにより、標記化合物 2.15 g (収率 74%) を無色油状物質として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.45 (1H, m), 4.47 (2H, d, J=6.0), 6.24 (1H, dt, J=15.5, 6.0), 6.40 (1H, d, J=15.5), 6.90 (2H, d, J=8.5), 7.39 (3H, m), 7.51 (2H, m), 7.55 (1H, s).

【0554】参考例 109

4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-メチルニトロベンゼン

1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (3.62 g)、2-メチル-4-ニトロフェノール (2.55 g) 及びトリフェニルホスフィン (5.25 g) をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (3.2 ml) を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン) で精製することにより、標記化合物 4.07 g を淡黄色油状物質の不純物混入物として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.48 (9H, s), 1.84 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.49 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.66 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=8.5), 8.07 (2H, m).

【0555】参考例 110

4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-メチルアニリン

参考例 109 で得られた 4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-メチルニトロベンゼン (4.07 g) をメタノール (40 ml) に溶解し、パラジウム-炭素触媒 (0.41 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で 4 時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/2) で精製することにより、標記化合物 2.73 g (収率参考例 109 より 2 工程で 53%) を淡赤色油状物質として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.17 (3H, s), 3.30 (2H, m),

242

3.68 (2H, m), 4.25 (1H, m), 6.47 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 6.53 (1H, d, J=2.5), 6.68 (1H, d, J=8.5).

【0556】参考例 111

N- [4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-メチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 110 で得られた 4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-メチルアニリン (1.63 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.86 ml) 及びピリジン (0.81 ml) を滴下した後、室温で 5 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/2) で精製することにより、標記化合物 1.84 g (収率 76%) を淡褐色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.78 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.22 (3H, s), 3.43 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.90 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.48 (1H, m), 6.79 (1H, d, J=8.0), 7.12 (2H, m).

【0557】参考例 112

N- [4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-メチルフェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペン-1-オール (0.64 g)、参考例 111 で得られた N- [4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-メチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル (1.84 g) 及びトリフェニルホスフィン (1.26 g) をジクロロメタン (40 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.76 ml) を滴下した後、同温で 1 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル=12/1) で精製することにより、標記化合物 1.90 g (収率 79%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.78 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.21 (3H, s), 3.44 (2H, m), 3.60 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.50 (1H, m), 6.24 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.80 (1H, d, J=8.0), 7.24 (2H, m), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.50 (1H, d, J=7.5), 7.52 (1H, d, J=8.0), 7.56 (1H, s).

【0558】参考例 113

5-ニトロサリチル酸エチル

5-ニトロサリチル酸 (10.8 g) をエタノール (1

0.0 ml) に溶解し、室温で濃硫酸 (92.0 g) を加えた後、7.5 時間加熱還流させた。反応液を室温まで冷却し、水酸化ナトリウム水溶液を加え中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水、0.5 N 塩酸及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 10.7 g (収率 85%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.47 (3H, t, J=7.0), 4.49 (2H, q, J=7.0), 7.09 (1H, d, J=9.0), 8.33 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.79 (1H, d, J=3.0).

【0559】参考例 114

4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-エトキシカルボニルニトロベンゼン 1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (10.2 g)、参考例 113 で得られた 5-ニトロサリチル酸エチル (10.7 g) 及びトリフェニルホスフィン (17.3 g) をジクロロメタン (200 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (10.4 ml) を滴下した後、室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製し、得られた黄色固体にヘキサンを加えてろ取することにより、標記化合物 12.3 g (収率 61%) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.40 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.91 (4H, m), 3.58 (4H, m), 4.39 (2H, q, J=7.0), 4.79 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=9.0), 8.32 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.69 (1H, d, J=3.0).

【0560】参考例 115

4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルボキシニトロベンゼン 参考例 114 で得られた 4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-エトキシカルボニルニトロベンゼン (1.0 g) をエタノール (10 ml) に溶解し、室温で、水酸化カリウム水溶液 (0.2 g を水 0.5 ml に溶解) を加えた後、2 時間加熱還流させた。反応液を室温まで冷却し、1 N 塩酸を加え中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 0.9 g (収率 96%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 4.87 (1H, m), 7.13 (1H, d, J=9.0), 8.39 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.93 (1H, d, J=3.0).

【0561】参考例 116

4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルニトロベンゼン

参考例 115 で得られた 4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルボキシニトロベンゼン (0.9 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロギ酸イソブチル (0.3 ml) 及びトリエチルアミン (0.4 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、28% アンモニア水 (0.2 ml) を加え、さらに室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=19/1) で精製することにより、標記化合物 0.9 g (収率 98%) を淡黄色無定形固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 4.81 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=9.0), 8.33 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 9.09 (1H, d, J=3.0).

【0562】参考例 117

4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルアニリン

参考例 116 で得られた 4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルニトロベンゼン (5.7 g) をメタノール (80 ml) に溶解し、パラジウム-炭素触媒 (0.6 g) を加え、水素雰囲気下、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=19/1) で精製することにより、標記化合物 4.8 g (収率 91%) を淡黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.65-1.80 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 3.19 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.44 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.84 (1H, d, J=9.0), 7.50 (1H, d, J=3.0).

【0563】参考例 118

N-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 117 で得られた 4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルアニリン (4.8 g) をジクロロメタン (80 ml) に溶解し、氷冷下、クロルスルホンイル酢酸エチル (2.5 ml) 及びピリジン (2.3 ml) を滴下した後、室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=19/1) で精製し、得られた橙色固体にエーテルを加えてろ取することにより、標記化合物 3.7 g (収率 53%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.32 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.70-1.85 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 3.94 (2H,

s), 4.28 (2H, q, J=7.0), 4.65 (1H, m), 7.02 (1H, d, J=9.0), 7.59 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.12 (1H, d, J=3.0).

【0564】参考例 119

N- [4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) - 3- カルバモイルフェニル] - N- [3- (3- シアノフェニル) - 2- (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3- (3- シアノフェニル) - 2- (E) - プロペン- 1- オール (0.7 g)、参考例 118 で得られた N- [4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) - 3- カルバモイルフェニル] スルファモイル酢酸エチル (2.0 g) 及びトリフェニルホスフィン (1.5 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.9 ml) を滴下した後、室温で 8 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/2) で精製することにより、標記化合物 2.5 g (収率 94%) を黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.53 (2H, d, J=7.0), 4.66 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 7.01 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 8.32 (1H, m).

【0565】参考例 120

4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) - 3- トリフルオロメチルアニリン

参考例 100 で得られた 4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) - 3- トリフルオロメチルニトロベンゼン (2.28 g) をメタノール (50 ml) に溶解し、パラジウム-炭素触媒 (0.20 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で 5 時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/2) で精製することにより、標記化合物 1.69 g (収率 80%) を淡赤色油状物質として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.47 (9H, s), 1.76-1.88 (4H, m), 3.43 (2H, m), 3.59 (2H, m), 4.46 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.83 (1H, d, J=9.0), 6.91 (1H, d, J=3.0).

【0566】参考例 121

N- [4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) - 3- トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 120 で得られた 4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) - 3- トリフルオロ

メチルアニリン (1.69 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.76 ml) 及びピリジン (0.49 ml) を滴下した後、室温で 3 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/2) で精製することにより、標記化合物 1.74 g (収率 73%) を淡赤色油状物質として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.48 (9H, s), 1.83-1.94 (4H, m), 3.48-3.60 (4H, m), 3.91 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.65 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.56 (1H, d, J=2.5).

【0567】参考例 122

N- [4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) - 3- トリフルオロメチルフェニル] - N- [3- (3- シアノフェニル) - 2- (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3- (3- シアノフェニル) - 2- (E) - プロペン- 1- オール (0.57 g)、参考例 121 で得られた N- [4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) - 3- トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル (1.74 g) 及びトリフェニルホスフィン (1.07 g) をジクロロメタン (27 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.65 ml) を滴下した後、室温で 3 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル=12/1) で精製することにより、標記化合物 2.06 g (収率 93%) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.82-1.92 (4H, m), 3.46-3.62 (4H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.48 (2H, d, J=6.5), 4.66 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.98 (1H, d, J=7.5), 7.41 (1H, dd, J=8.0, 7.5), 7.52 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.72 (1H, d, J=2.0).

【0568】参考例 123

3-クロロ-4- (トロパン-3-イルオキシ) ニトロベンゼン

3-トロパノール (6.7 g)、2-クロロ-4-ニトロフェノール (8.2 g) 及びトリフェニルホスフィン (16.1 g) をジクロロメタン (200 ml) 及びテトラヒドロフラン (50 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (9.7 ml) を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=19/1) で精製

することにより、標記化合物 8. 5 g (収率 6 0 %) を淡黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.65-1.75 (2H, m), 2.00-2.10 (4H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.46 (3H, s), 3.35-3.45 (2H, m), 4.68 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.11 (1H, dd, J=3.0, 9.0), 8.28 (1H, d, J=3.0).

【 0 5 6 9 】 参考例 1 2 4

3-クロロ-4-(トロパン-3-イルオキシ) アニリン

参考例 1 2 3 で得られた 3-クロロ-4-(トロパン-3-イルオキシ) ニトロベンゼン (8. 5 g) を酢酸 (5 0 0 m l) に溶解し、室温ですず粉末 (1 7. 0 g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール= 3/1) で精製することにより、標記化合物 2. 5 g (収率 3 2 %) を無色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.50-1.60 (2H, m), 1.85-1.95 (4H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.20-3.30 (2H, m), 4.23 (1H, m), 6.49 (1H, dd, J=3.0, 8.5), 6.71 (1H, d, J=3.0) 6.81 (1H, d, J=8.5).

【 0 5 7 0 】 参考例 1 2 5

N-[3-クロロ-4-(トロパン-3-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 1 2 4 で得られた 3-クロロ-4-(トロパン-3-イルオキシ) アニリン (2. 5 g) をジクロロメタン (5 0 m l) に溶解し、氷冷下、クロロスルホン酸エチル (1. 5 m l) 及びピリジン (0. 9 m l) を滴下した後、室温で 3. 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール= 4/1) で精製することにより、標記化合物 3. 5 g (収率 8 9 %) を淡茶色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.32 (3H, t, J=7.0), 1.95-2.05 (2H, m), 2.20-2.25 (2H, m), 2.30-2.75 (4H, m), 2.84 (3H, s), 3.89 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.28 (2H, q, J=7.0), 4.49 (1H, m), 6.95 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=2.5, 8.5), 7.45 (1H, d, J=2.5).

【 0 5 7 1 】 参考例 1 2 6

N-[3-クロロ-4-(トロパン-3-イルオキシ) フェニル] -N-[3-(3-シアノフェニル) -2-(E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル) -2-(E) -プロペン-1-オール (1. 4 g)、参考例 1

2 5 で得られた N-[3-クロロ-4-(トロパン-3-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (3. 5 g) 及びトリフェニルホスフィン (2. 9 g) をジクロロメタン (5 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (1. 8 m l) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール= 1 9/1 ~ 9/1) で精製することにより、標記化合物 1. 3 g (収率 2 7 %) を黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.55-1.65 (2H, m), 1.90-2.00 (4H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.37 (3H, s), 3.27 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.50 (1H, m), 6.21 (1H, dt, J=6.5, 16.0), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.50-7.60 (4H, m).

【 0 5 7 2 】 参考例 1 2 7

炭酸 [3-(3-シアノフェニル) -2-(E) -プロペニル] エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル) -2-(E) -プロペン-1-オール (4 0 3 m g) をジクロロメタン (6 m l) に溶解し、氷冷下、クロロギ酸エチル (0. 3 8 m l) 及びピリジン (1. 0 0 m l) を滴下した後、同温で 2 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル= 4/1) で精製することにより、標記化合物 4 9 2 m g (収率 8 4 %) を無色油状物質として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 4.24 (2H, q, J=7.0), 4.80 (2H, d, J=5.5), 6.36 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.67 (1H, d, J=16.0), 7.44 (1H, t, J=8.0), 7.55 (1H, d, J=8.0), 7.61 (1H, d, J=8.0), 7.66 (1H, s).

【 0 5 7 3 】 参考例 1 2 8

N-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] エタンスルホンアミド

参考例 1 0 6 で得られた 4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) アニリン (1 0. 6 g) をジクロロメタン (7 5 m l) に溶解し、氷冷下、エタンスルホンクロリド (4. 1 m l) 及びピリジン (8 m l) を滴下した後、室温で 5 時間攪拌した。反応液にメタノール (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル= 3/2) で精製することにより、標記化合物 1 1. 7 g (収率 8 4 %) を淡桃色固体として得た。

10

20

30

40

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.38 (3H, t, $J=8.0$), 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.07 (2H, q, $J=8.0$), 3.34 (2H, m), 3.69 (2H, m), 4.42 (1H, m), 6.88 (2H, d, $J=9.0$), 7.17 (2H, d, $J=9.0$).

【0574】参考例 129

N-〔4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル〕-N-〔3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル〕エタンスルホンアミド

参考例 127 で得られた炭酸〔3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル〕エチル (1.04 g) 及び参考例 128 で得られた N-〔4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル〕エタンスルホンアミド (1.15 g) をテトラヒドロフラン (9 mL) に懸濁し、トリス(ジベンジリデンアセトン)パラジウムクロロホルム錯体 (0.08 g) 及びトリフェニルホスフィン (0.04 g) を加えた後、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル=8/1)で精製することにより、標記化合物 1.57 g (収率定量的)を淡黄色油状物質として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.42 (3H, t, $J=7.0$), 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.06 (2H, q, $J=7.0$), 3.34 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.42 (2H, d, $J=7.0$), 4.44 (1H, m), 6.28 (1H, dt, $J=15.5$, 7.0), 6.42 (1H, d, $J=15.5$), 6.89 (2H, d, $J=9.0$), 7.26 (2H, d, $J=9.0$), 7.40 (1H, t, $J=7.5$), 7.52 (2H, m), 7.56 (1H, s).

【0575】参考例 130

3-(3-シアノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペナール

3-シアノベンズアルデヒド (2.62 g) をトルエン (90 mL) に溶解し、2-トリフェニルホスホラニリデンプロピオンアルデヒド (8.28 g) を加えた後、70℃で 11 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: ジクロロメタン)で精製することにより、標記化合物 2.61 g (収率 76%) を淡黄色針状晶として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.07 (3H, s), 7.25 (1H, bs), 7.59 (1H, t, $J=8.0$), 7.68 (1H, d, $J=8.0$), 7.74 (1H, d, $J=8.0$), 7.79 (1H, s), 9.63 (1H, s).

【0576】参考例 131

3-(3-シアノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペン-1-オール

参考例 130 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペナール (2.00 g) をジクロロメタン (30 mL) 及びエタノール (60 mL) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリ

ウム (0.83 g) 及び塩化セリウム (1.30 g) を加えた後、同温で 3 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンで 3 回抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製することにより、標記化合物 2.05 g (収率定量的)を淡黄色油状物質として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.87 (3H, s), 4.22 (2H, m), 6.52 (1H, bs), 7.42 - 7.52 (3H, m), 7.55 (1H, s).

【0577】参考例 132

炭酸〔3-(3-シアノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペニル〕エチル

参考例 131 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペン-1-オール (2.00 g) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、氷冷下、クロロギ酸エチル (1.30 mL) 及びピリジン (3.00 mL) を滴下した後、室温で 12 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製することにより、標記化合物 2.46 g (収率 87%) を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.34 (3H, t, $J=7.0$), 1.90 (3H, s), 4.25 (2H, q, $J=7.0$), 4.70 (2H, s), 6.53 (1H, bs), 7.43 - 7.55 (4H, m).

【0578】参考例 133

N-〔4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル〕-N-〔3-(3-シアノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペニル〕エタンスルホンアミド

参考例 132 で得られた炭酸〔3-(3-シアノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペニル〕エチル (1100 mg) 及び参考例 128 で得られた N-〔4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル〕エタンスルホンアミド (1150 mg) をテトラヒドロフラン (9 mL) に懸濁し、トリス(ジベンジリデンアセトン)パラジウムクロロホルム錯体 (78 mg) 及びトリフェニルホスフィン (39 mg) を加えた後、室温で 16 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル=12/1)で精製することにより、標記化合物 0.58 g (収率 36%) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.42 (3H, t, $J=7.5$), 1.47 (9H, s), 1.75 (2H, m), 1.89 (3H, s), 1.91 (2H, m), 3.07 (2H, q, $J=7.5$), 3.34 (2H, m), 3.69 (2H, m), 4.37 (2H, s), 4.45 (1H, m), 6.21 (1H, s), 6.89 (2H, d, $J=9.0$), 7.26 (2H, d, $J=9.0$), 7.32 (1

H, d, J=8.0), 7.35 (1H, s), 7.38 (1H, t, J=8.0), 7.48 (1H, d, J=8.0).

【0579】参考例134

4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-2-メチルニトロベンゼン

1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (6.04 g)、3-メチル-4-ニトロフェノール (4.59 g) 及びトリフェニルホスフィン (10.20 g) をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (6.1 ml) を滴下した後、室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製することにより、標記化合物 6.04 g (収率60%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.48 (9H, s), 1.78 (2H, m), 1.94 (2H, m), 2.62 (3H, s), 3.38 (2H, m), 3.69 (2H, m), 4.58 (1H, m), 6.80 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=9.5).

【0580】参考例135

4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-2-メチルアニリン

参考例134で得られた4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-2-メチルニトロベンゼン (3.23 g) をメタノール (30 ml) に溶解し、パラジウム-炭素触媒 (0.21 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製することにより、標記化合物 3.02 g (収率99%) を淡赤色油状物質として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.47 (9H, s), 1.70 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.12 (3H, s), 3.27 (2H, m), 3.71 (2H, m), 4.26 (1H, m), 6.59-6.69 (3H, m).

【0581】参考例136

N- [4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例135で得られた4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-2-メチルアニリン (3.00 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (1.6 ml) 及びピリジン (1.6 ml) を滴下した後、室温で13時間攪拌した。反応液にメタノール (1.0 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/2) で精製することにより、標記化合物 2.35 g (収率53%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.38

(3H, s), 3.34 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.01 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 6.73 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.80 (1H, d, J=3.0), 7.34 (1H, d, J=8.0).

【0582】参考例137

N- [4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル)-2- (E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3- (3-シアノフェニル)-2- (E)-プロペン-1-オール (0.48 g)、参考例136で得られたN- [4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル (1.37 g) 及びトリフェニルホスフィン (0.94 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.57 ml) を滴下した後、同温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル=11/1) で精製することにより、標記化合物 1.80 g (収率定量的) を淡黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.35 (3H, s), 3.34 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.99 (1H, d, J=15.0), 4.12 (1H, d, J=15.0), 4.27 (1H, dd, J=15.0, 6.0), 4.31 (2H, m), 4.44 (1H, m), 4.50 (1H, dd, J=15.0, 6.0), 6.28 (1H, dt, J=16.5, 6.0), 6.32 (1H, d, J=16.5), 6.76 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.79 (1H, d, J=3.0), 7.39 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, d, J=7.5), 7.52 (3H, m).

【0583】参考例138

4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メトキシニトロベンゼン

1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (3.02 g)、2-メトキシ-4-ニトロフェノール (2.54 g) 及びトリフェニルホスフィン (10.20 g) をジクロロメタン (60 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (3.1 ml) を滴下した後、室温で20時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=5/2) で精製することにより、標記化合物 4.36 g (収率82%) を淡黄色油状物質として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.47 (9H, s), 1.83 (2H, m), 1.96 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.77 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.61 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.76 (1H, d, J=2.0), 7.87 (1H, dd, J=9.0, 2.0).

【0584】参考例139

4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イ

ルオキシ) - 3 - メトキシアニリン

参考例 1 3 8 で得られた 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - メトキシニトロベンゼン (4 . 3 6 g) をメタノール (6 0 m l) に溶解し、パラジウム - 炭素触媒 (0 . 2 5 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で 6 5 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1) で精製することにより、標記化合物 2 . 0 3 g (収率 5 1 %) を淡赤色油状物質として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.71 (2H, m), 1.87 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.78 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.15 (1H, m), 6.19 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.29 (1H, d, J=3.0), 6.76 (1H, d, J=8.5).

【 0 5 8 5 】 参考例 1 4 0

N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 1 3 9 で得られた 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - メトキシアニリン (2 . 0 0 g) をジクロロメタン (4 0 m l) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (1 . 0 m l) 及びピリジン (1 . 0 m l) を滴下した後、同温で 2 時間、続いて室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製することにより、標記化合物 2 . 5 6 g (収率 8 7 %) を淡赤色油状物質として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.32 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.76 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.25 (2H, m), 3.78 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.36 (1H, m), 6.82 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 6.88 (1H, d, J=9.0), 6.96 (1H, d, J=2.5).

【 0 5 8 6 】 参考例 1 4 1

N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペン - 1 - オール (3 3 8 m g) 、参考例 1 4 0 で得られた N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル] スルファモイル酢酸エチル (8 2 3 m g) 及びトリフェニルホスフィン (1 0 0 0 m g) をジクロロメタン (2 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0 . 4 3 m l) を滴下した後、同温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン / 酢酸エチル = 1 2 / 1) で精製することにより、標記

化合物 9 8 5 m g (収率 7 6 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.37 (3H, t, J=7.0), 1.48 (9H, s), 1.78 (2H, m), 1.93 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.80 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.02 (2H, s), 4.32 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.50 (2H, d, J=7.0), 6.27 (1H, dt, J=15.5, 7.0), 6.42 (1H, d, J=15.5), 6.92 (1H, d, J=8.0), 7.03 (1H, dd, J=8.0, 3.0), 7.05 (1H, d, J=3.0), 7.42 (1H, t, J=8.0), 7.53 (2H, m), 7.58 (1H, s).

【 0 5 8 7 】 参考例 1 4 2

4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロニトロベンゼン

1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - ヒドロキシピペリジン (3 . 0 2 g) 、 2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノール (2 . 3 6 g) 及びトリフェニルホスフィン (5 . 1 1 g) をジクロロメタン (6 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (3 . 1 m l) を滴下した後、室温で 1 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 5 / 2) で精製することにより、標記化合物 3 . 7 1 g (収率 7 3 %) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.84 (2H, m), 1.97 (2H, m), 3.41 (2H, m), 3.71 (2H, m), 4.66 (1H, m), 7.05 (1H, m), 8.04 (2H, m).

【 0 5 8 8 】 参考例 1 4 3

4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロアニリン

参考例 1 4 2 で得られた 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロニトロベンゼン (3 . 7 1 g) をメタノール (5 0 m l) に溶解し、パラジウム - 炭素触媒 (0 . 3 0 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1) で精製することにより、標記化合物 3 . 2 7 g (収率 9 7 %) を淡赤色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.72 (2H, m), 1.86 (2H, m), 3.23 (2H, m), 3.75 (2H, m), 4.17 (1H, m), 6.35 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.44 (1H, dd, J=12.5, 3.0), 6.82 (1H, dd, J=9.0, 8.5).

【 0 5 8 9 】 参考例 1 4 4

N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 1 4 3 で得られた 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロアニリン (1 . 4 9 g) をジクロロメタン (3 0 m l) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0 . 7 7

m l) 及びピリジン (0. 7 7 m l) を滴下した後、室温で7時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル= 3 / 2) で精製することにより、標記化合物 1. 5 8 g (収率 7 1 %) を淡赤色油状物質として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.77(2H, m), 1.90 (2H, m), 3.32 (2H, m), 3.72 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.42 (1H, m), 6.97 (1H, dd, J=9.0, 8.5), 7.04 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.17 (1H, dd, J=11.5, 3.0).

【0590】参考例 1 4 5

N- [4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) - 3- フルオロフェニル] -N- [3- (3- シアノフェニル) - 2- (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3- (3- シアノフェニル) - 2- (E) - プロペン- 1- オール (0. 4 0 g)、参考例 1 4 4 で得られた N- [4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) - 3- フルオロフェニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 1 5 g) 及びトリフェニルホスフィン (0. 8 5 g) をジクロロメタン (2 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 5 1 m l) を滴下した後、同温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル= 1 0 / 1) で精製することにより、標記化合物 1. 2 1 g (収率 8 1 %) を淡黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.77(2H, m), 1.91 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.70 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (1H, m), 4.47 (2H, d, J=7.0), 6.22 (1 H, dt, J=16.0, 7.0), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.98 (1 H, dd, J=9.0, 8.5), 7.20 (1H, dd, J=8.5, 2.0), 7.2 7 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J=8.0, 7.0), 7.52 (1H, d, J=7.0), 7.53 (1H, d, J=8.0), 7.56 (1H, s).

【0591】参考例 1 4 6

3- ブロモ- 5- シアノトルエン

3, 5- ジブロモトルエン (1 0. 0 0 g) を 1- メチルー 2- ピロリドン (7 0 m l) に溶解し、シアン化銅 (I) (5. 2 0 g) を加えた後、2 0 0 °C で 1. 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、抽出液を 1 N 塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をヘキサン及び酢酸エチルの混合溶媒 (9 / 1) に懸濁させた後、不溶物をろ去した。ろ液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサ

ン/酢酸エチル= 9 / 1) で精製することにより、標記化合物 1. 7 0 g (収率 2 1 %) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.39 (3H, s), 7.40 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.60 (1H, s).

【0592】参考例 1 4 7

3- (3- シアノ- 5- メチルフェニル) - 2- (E) - プロペン- 1- オール

1- t- ブチルジメチルシロキシ- 2- プロピン (1. 7 0 g) にカテコールボラン (1. 0 7 m l) を加え、6 0 °C で 3 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、トルエン (2 0 m l) で希釈し、参考例 1 4 6 で得られた 3- ブロモ- 5- シアノトルエン (1. 4 0 g)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム錯体 (0. 4 2 g) 及びナトリウムエトキシド 2 0 % エタノール溶液 (3. 4 0 m l) を加えた後、1 0 0 °C で 3 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、エーテルで抽出し、抽出液を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル= 1 9 / 1) で精製することにより、シリルエーテル体 1. 5 0 g を得た。次いで、得られたシリルエーテル体をテトラヒドロフラン (3 0 m l) に溶解し、氷冷下、1 N フッ化テトラブチルアンモニウム/テトラヒドロフラン溶液 (7 m l) を加えた後、同温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル= 3 / 2) で精製することにより、標記化合物 0. 5 4 g (収率 2 工程 4 3 %) を黄色油状物質として得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.38 (3H, s), 4.35 (2H, d, J=5.0), 6.40(1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.58 (1 H, d, J=16.0), 7.33 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.46 (1 H, s).

【0593】参考例 1 4 8

N- [4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) フェニル] -N- [3- (3- シアノ- 5- メチルフェニル) - 2- (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 1 4 7 で得られた 3- (3- シアノ- 5- メチルフェニル) - 2- (E) - プロペン- 1- オール (0. 5 4 g)、参考例 1 0 7 で得られた N- [4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 5 0 g) 及びトリフェニルホスフィン (1. 1 0 g) をジクロロメタン (3 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 6 6 m l) を滴下した後、室温で 4. 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカ

10

20

30

40

50

ゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１９／１）で精製することにより、標記化合物 1. 7 0 g（収率 9 1 %）を無定形固体として得た。

¹H NMR（270 MHz, CDCl₃）δ ppm：1.35（3H, t, J=7.0), 1.47（9H, s), 1.65-1.80（2H, m), 1.85-2.00（2H, m), 2.36（3H, s), 3.25-3.40（2H, m), 3.60-3.75（2H, m), 3.98（2H, s), 4.30（2H, q, J=7.0), 4.40-4.50（3H, m), 6.21（1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.36（1H, d, J=16.0), 6.90（2H, m), 7.30-7.45（5H, m).

【 0 5 9 4 】 参考例 1 4 9

3-（3-シアノ-4-フルオロフェニル）-2-（E）-プロペン-1-オール
1-tert-ブチルジメチルシロキシ-2-プロピン（1.7 0 g）にカテコールボラン（1. 0 7 m l）を加え、6 0℃で 4 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、トルエン（2 0 m l）で希釈し、5-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリル（1. 4 3 g）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム錯体（0. 4 2 g）及びナトリウムエトキシド 2 0 %エタノール溶液（3. 4 m l）を加えた後、1 0 0℃で 4 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、エーテルで抽出し、抽出液を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１９／１）で精製することにより、シリルエーテル体 1. 3 3 g を得た。次いで、得られたシリルエーテル体をテトラヒドロフラン（2 0 m l）に溶解し、氷冷下、1 N フッ化テトラブチルアンモニウム／テトラヒドロフラン溶液（6 m l）を加えた後、同温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２～１／１）で精製することにより、標記化合物 0. 4 8 g（収率 2 工程 3 7 %）を黄色油状物質として得た。

¹H NMR（270 MHz, CDCl₃）δ ppm：4.30-4.40（2H, m), 6.35（1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.59（1H, d, J=16.0), 7.18（1H, m), 7.55-7.65（2H, m).

【 0 5 9 5 】 参考例 1 5 0

N-〔4-（1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ）フェニル〕-N-〔3-（3-シアノ-4-フルオロフェニル）-2-（E）-プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル

参考例 1 4 9 で得られた 3-（3-シアノ-4-フルオロフェニル）-2-（E）-プロペン-1-オール（0. 4 8 g）、参考例 1 0 7 で得られた N-〔4-（1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオ

キシ）フェニル〕スルファモイル酢酸エチル（1. 3 0 g）及びトリフェニルホスフィン（1. 0 0 g）をジクロロメタン（3 0 m l）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（0. 6 0 m l）を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１９／１）で精製することにより、標記化合物 1. 5 3 g（収率 9 3 %）を無定形固体として得た。

¹H NMR（500 MHz, CDCl₃）δ ppm：1.35（3H, t, J=7.0), 1.47（9H, s), 1.70-1.80（2H, m), 1.85-1.95（2H, m), 3.30-3.40（2H, m), 3.65-3.75（2H, m), 3.97（2H, s), 4.30（2H, q, J=7.0), 4.40-4.50（3H, m), 6.16（1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.37（1H, d, J=16.0), 6.91（2H, d, J=9.0), 7.14（1H, m), 7.38（2H, d, J=9.0), 7.45-7.55（2H, m).

【 0 5 9 6 】 参考例 1 5 1

3-〔3-〔N-〔4-（1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ）フェニル〕アミノ〕-1-（E）-プロペニル〕ベンゾニトリル

参考例 1 で得られた 3-シアノ桂皮アルデヒド（6. 0 g）、参考例 1 0 6 で得られた 4-（1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ）アニリン（1 1. 3 g）及び粉末モレキュラーシーブス 5 A（1 5. 0 g）をトルエン（3 0 m l）に懸濁し、2 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、セライトを用いてろ過し、ろ液を減圧下濃縮した後、残渣をジクロロメタン及びエーテルを用いて再結晶化させることによりイミン体（1 2. 9 g）を得た。次いで、得られたイミン体をエタノール（2 0 0 m l）に懸濁し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム（1. 1 g）及び触媒量の塩化セリウムを加え、同温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）で精製し、得られた黄色固体をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、標記化合物 1 0. 0 g（収率 6 0 %）を淡黄色結晶として得た。

¹H NMR（270 MHz, CDCl₃）δ ppm：1.46（9H, s), 1.60-1.80（2H, m), 1.80-1.95（2H, m), 3.20-3.35（2H, m), 3.65-3.80（2H, m), 3.93（2H, dd, J=5.5, 1.0), 4.28（1H, m), 6.39（1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.61（1H, d, J=16.0), 6.61（2H, d, J=9.0), 6.81（2H, d, J=9.0), 7.41（1H, t, J=7.5), 7.51（1H, d, J=7.5), 7.57（1H, d, J=7.5), 7.63（1H, s).

【 0 5 9 7 】 参考例 1 5 2

3-〔3-〔N-〔4-（1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ）フェニル〕-N-メチル

アミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンゾニトリル
参考例 1 5 1 で得られた 3 - [3 - [N - [4 - (1 -
t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ)
フェニル] アミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンゾ
ニトリル (1 0 0 0 m g) 及びパラホルムアルデヒド
(1 3 8 m g) をジクロロメタン (2 0 m l) に懸濁
し、氷冷下、酢酸 (0. 2 6 m l) 及びシアン化 3 水素
化ホウ素ナトリウム (1 4 4 m g) を加えた後、室温で
一晚攪拌した。反応液にメタノール (2 0 m l) を加えた
後、さらに 3 0 °C で 5 時間攪拌した。これに水を加えた
後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄
し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下
溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3 / 2)
で精製することにより、標記化合物 7 6 1 m g (収率 7
4 %) を黄色油状物質として得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.47 (9H, s), 1.72
(2H, m), 1.87 (2H, m), 2.92 (3H, s), 3.28 (2H, m),
3.71 (2H, m), 4.02 (2H, d, J=5.0), 4.29 (1H, m),
6.32 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.51 (1H, d, J=16.0),
6.72 (2H, d, J=9.0), 6.86 (2H, d, J=9.0), 7.39 (1
H, t, J=7.5), 7.49 (1H, d, J=7.5), 7.56 (1H, d, J=
7.5), 7.62 (1H, s).

【0 5 9 8】参考例 1 5 3

3 - [3 - [N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニル
ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - エチル
アミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンゾニトリル
参考例 1 5 1 で得られた 3 - [3 - [N - [4 - (1 -
t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ)
フェニル] アミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンゾ
ニトリル (1 0 0 0 m g) 及びアセトアルデヒド (0.
5 2 m l) をジクロロメタン (1 0 m l) 及びメタノー
ル (2 0 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、酢酸
(0. 2 6 m l) 及びシアン化 3 水素化ホウ素ナトリウ
ム (1 4 4 m g) を加え、同温で 2 時間攪拌した後、室
温で一晚攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチル
で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水
硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した
後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出
溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 4 / 1 ~ 2 / 1) で精製
することにより、標記化合物 6 6 1 m g (収率 6 2 %)
を黄色油状物質として得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.16 (3H, t, J=7.
0), 1.46 (9H, s), 1.72 (2H, m), 1.87 (2H, m), 3.25
(2H, m), 3.36 (2H, q, J=7.0), 3.71 (2H, m), 4.01 (2
H, d, J=5.0), 4.26 (1H, m), 6.31 (1H, dt, J=16.0,
5.0), 6.50 (1H, d, J=16.0), 6.69 (2H, d, J=9.0),
6.84 (2H, d, J=9.0), 7.39 (1H, t, J=7.5), 7.49 (1
H, d, J=7.5), 7.55 (1H, d, J=7.5), 7.61 (1H, s).

【0 5 9 9】参考例 1 5 4

3 - [3 - [N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニル
ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - イソプ
ロピルアミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンゾニト
リル

参考例 1 5 1 で得られた 3 - [3 - [N - [4 - (1 -
t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ)
フェニル] アミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンゾ
ニトリル (1 5 0 0 m g) をアセトン (2 0 m l) に溶
解し、氷冷下、酢酸 (0. 2 0 m l) 及びシアン化 3 水
素化ホウ素ナトリウム (2 1 4 m g) を加え、室温で一
晩攪拌した後、8 時間加熱還流させた。反応液に水を加
えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗
浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧
下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト
グラフィー (溶出溶媒: ヘキサン - 酢酸エチル = 4 : 1)
で精製することにより、標記化合物 5 8 3 m g (収率 3
5 %) を淡黄色油状物質として得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.18 (6H, d, J=6.
5), 1.46 (9H, s), 1.60-1.80 (2H, m), 1.80-1.95 (2
H, m), 3.26 (2H, m), 3.71 (2H, m), 3.91 (2H, d, J=
4.5), 4.00 (1H, m), 4.26 (1H, m), 6.33 (1H, dt, J=
16.0, 4.5), 6.53 (1H, d, J=16.0), 6.73 (2H, d, J=9.
0), 6.82 (2H, d, J=9.0), 7.38 (1H, t, J=7.5), 7.47
(1H, d, J=7.5), 7.53 (1H, d, J=7.5), 7.60 (1H, s).

【0 6 0 0】参考例 1 5 5

3 - [3 - [N - ベンジル - N - [4 - (1 - t - ブト
キシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニ
ル] アミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンゾニトリ
ル

参考例 1 5 1 で得られた 3 - [3 - [N - [4 - (1 -
t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ)
フェニル] アミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンゾ
ニトリル (1 0 0 0 m g) 及びベンズアルデヒド (0.
5 2 m l) をジクロロメタン (1 0 m l) 及びメタノー
ル (2 0 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、酢酸
(0. 2 6 m l) 及びシアン化 3 水素化ホウ素ナトリウ
ム (1 4 4 m g) を加えた後、1 0 時間加熱還流した。
反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を
飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで
乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲル
カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸
エチル = 4 / 1 ~ 2 / 1) で精製することにより、標記
化合物 9 2 4 m g (収率 7 6 %) を黄色油状物質として
得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.46 (9H, s), 1.70
(2H, m), 1.87 (2H, m), 3.26 (2H, m), 3.69 (2H, m),
4.11 (2H, d, J=5.0), 4.26 (1H, m), 4.52 (2H, s),
6.32 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.48 (1H, d, J=16.0),
6.71 (2H, d, J=9.0), 6.81 (2H, d, J=9.0), 7.20 -
7.60 (9H, m).

【 0 6 0 1 】 参考例 1 5 6

N- [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] - N- [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] アセトアミド
参考例 1 5 1 で得られた 3 - [3 - [N- [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] アミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンズニトリル (5 0 3 m g) をジクロロメタン (1 0 m l) に溶解し、氷冷下、無水酢酸 (0 . 1 3 m l) 及びピリジン (0 . 1 4 m l) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1 ~ 酢酸エチル) で精製し、得られた黄色結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、標記化合物 4 0 3 m g (収率 5 0 %) を淡黄色結晶として得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.88 (3H, s), 1.70-1.95 (4H, m), 3.33 (2H, m), 3.70 (2 H, m), 4.41 (2H, d, J=5.5), 4.47 (1H, m), 6.32 (1 H, dt, J=16.0, 5.5), 6.38 (1H, d, J=16.0), 6.91 (2 H, d, J=9.0), 7.07 (2H, d, J=9.0), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.51 (1H, d, J=8.0), 7.55 (1H, d, J=8.0), 7.58 (1H, s).

【 0 6 0 2 】 参考例 1 5 7

N- [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] - N- [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - 2 - ヒドロキシアセトアミド

参考例 1 5 1 で得られた 3 - [3 - [N- [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] アミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンズニトリル (1 0 0 0 m g) をジクロロメタン (2 0 m l) に溶解し、氷冷下、アセトキシアセチルクロリド (0 . 2 7 m l) 及びピリジン (0 . 2 8 m l) を加えた後、同温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 3) で精製することにより、中間体化合物 1 2 3 2 m g を無色無定形固体として得た。次いで、得られた中間体化合物をメタノール (2 0 m l) に溶解し、炭酸カリウム (6 4 0 m g) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 2) で精製することにより、標記化合物 9 7 7 m g

(収率 8 6 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.76 (2H, m), 1.93 (2H, m), 3.28 - 3.40 (2H, m), 3.60 - 3.80 (2H, m), 3.81 (2H, d, J=4.5), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.47 (1H, m), 6.30 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.44 (1H, d, J=16.0), 6.93 (2H, d, J=9.0), 7.07 (2 H, d, J=9.0), 7.42 (1H, t, J=7.5), 7.53 (1H, d, J=7.5), 7.56 (1H, d, J=7.5), 7.59 (1H, s).

【 0 6 0 3 】 参考例 1 5 8

2 - [N- [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] - N- [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] アミノ] 酢酸エチル

参考例 1 5 1 で得られた 3 - [3 - [N- [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] アミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンズニトリル (1 . 0 0 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 0 m l) に溶解し、プロモ酢酸エチル (0 . 6 2 m l) 及び炭酸カリウム (0 . 9 6 g) を加えた後、7 0 °C で 9 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製することにより、標記化合物 1 . 3 1 g (収率定量的) を黄色油状物質として得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.26 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.71 (2H, m), 1.88 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.71 (2H, m), 4.03 (2H, m), 4.15-4.35 (5 H, m), 6.36 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 6.65 (2H, d, J=9.0), 6.83 (2H, d, J=9.0), 7.40 (1H, t, J=7.5), 7.50 (1H, d, J=7.5), 7.57 (1H, d, J=7.5), 7.63 (1H, s).

【 0 6 0 4 】 参考例 1 5 9

2 - [N- [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] - N- [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] アミノ] プロピオン酸エチル

参考例 1 5 1 で得られた 3 - [3 - [N- [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] アミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンズニトリル (1 2 0 0 m g) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 0 m l) に溶解し、2-ブロモプロピオン酸エチル (1 . 5 m l) 及び炭酸カリウム (1 7 1 0 m g) を加えた後、1 0 0 °C で 1 2 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製することにより、標記化合物 8 8 2 m

g (収率 6 0 %) を黄色油状物質として得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.50 (3H, d, J=7.0), 1.71 (2H, m), 1.87 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.70 (2H, m), 4.17 (2H, q, J=7.0), 4.01-4.32 (3H, m), 4.38 (1H, q, J=7.0), 6.36 (1H, dt, J=16.0, 4.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 6.73 (2H, d, J=9.0), 6.82 (2H, d, J=9.0), 7.39 (1H, t, J=8.0), 7.49 (1H, d, J=8.0), 7.55 (1H, d, J=8.0), 7.61 (1H, s).

【 0 6 0 5 】 参考例 1 6 0

N- [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピロリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 9 8 で得られた N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - (4 - ヒドロキシフェニル) スルファモイル酢酸エチル (8 0 0 m g) 、 1 - t - ブトキシカルボニル - 3 - ヒドロキシピロリジン (4 5 0 m g) 及びトリフェニルホスフィン

(6 8 0 m g) をテトラヒドロフラン (2 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0 . 6 8 m l) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン / 酢酸エチル = 1 0 / 1) で精製することにより、標記化合物 9 0 0 m g (収率 7 9 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 2.00-2.25 (2H, m), 3.40-3.70 (4H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.48 (2H, d, J=6.5), 4.85 (1H, m), 6.24 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.87 (2H, d, J=9.0), 7.35-7.45 (3H, m), 7.45-7.60 (3H, m).

【 0 6 0 6 】 参考例 1 6 1

3 - [3 - [N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンズニトリル

参考例 1 5 1 で得られた 3 - [3 - [N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンズニトリル (1 0 0 0 m g) 及びグリコールアルデヒド 2 量体 (2 7 7 m g) をジクロロメタン (2 0 m l) に溶解し、氷冷下、酢酸 (0 . 1 3 m l) 及びシアン化 3 水素化ホウ素ナトリウム (7 2 m g) を加え、同温で 5 時間攪拌した後、室温で 4 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 3) で精製することにより、標記化合物 1 1 0 0 m g

(収率 5 0 %) を黄色油状物質として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.72 (2H, m), 1.89 (2H, m), 3.28 (2H, m), 3.45 (2H, t, J=5.5), 3.71 (2H, m), 3.79 (2H, m), 4.07 (2H, m), 4.30 (1H, m), 6.31 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.48 (1H, d, J=16.0), 6.80 (2H, d, J=9.0), 6.84 (2H, d, J=9.0), 7.39 (1H, t, J=8.0), 7.49 (1H, d, J=8.0), 7.54 (1H, d, J=8.0), 7.60 (1H, s).

【 0 6 0 7 】 参考例 1 6 2

10 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - エトキシカルボニルアニリン

参考例 1 1 4 で得られた 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - エトキシカルボニルニトロベンゼン (5 . 0 g) をメタノール (7 5 m l) に溶解し、パラジウム - 炭素触媒 (0 . 5 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で 2 . 5 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物 4 . 6 g (収率 9 9 %) を灰色油状物質として得た。

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.37 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.70-1.95 (4H, m), 3.25-3.40 (2H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 4.30-4.40 (1H, m), 4.34 (2H, q, J=7.0), 6.77 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.83 (1H, d, J=9.0), 7.12 (1H, d, J=3.0).

【 0 6 0 8 】 参考例 1 6 3

N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - エトキシカルボニルフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 1 6 2 で得られた 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - エトキシカルボニルアニリン (4 . 6 g) をジクロロメタン (7 0 m l) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (2 . 5 m l) 及びピリジン (2 . 0 m l) を滴下した後、室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、不溶物をろ過 (ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1) した後、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1) で精製することにより、標記化合物 5 . 9 g (収率 9 0 %) を橙色無定形固体として得た。

40 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.37 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.95 (4H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 3.91 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.35 (2H, q, J=7.0), 4.59 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.47 (1H, d, J=9.0, 3.0), 7.70 (1H, d, J=3.0).

【 0 6 0 9 】 参考例 1 6 4

N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - エトキシカルボニルフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

50

参考例 2 で得られた 3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペン - 1 - オール (1 . 7 g) 、参考例 1 6 3 で得られた N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - エトキシカルボニルフェニル] スルファモイル酢酸エチル (5 . 9 g) 及びトリフェニルホスフィン (4 . 5 g) をジクロロメタン (1 0 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (2 . 7 m l) を滴下した後、室温で 3 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製することにより、標記化合物 5 . 7 g (収率 8 1 %) を黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.75-1.95 (4H, m), 3.45-3.65 (4H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.35 (2H, q, J=7.0), 4.49 (2H, d, J=7.0), 4.62 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.97 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.45-7.60 (4H, m), 7.89 (1H, m).

【 0 6 1 0 】 参考例 1 6 5

3 - ブロモ - 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) ニトロベンゼン

1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - ヒドロキシピペリジン (2 . 7 g) 、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー . , 第 6 3 巻, 第 4 1 9 9 頁 (1 9 9 8 年)

[J. Org. Chem. , 63, 4199 (1998)] に記載の方法に従い 3 - ブロモニトロベンゼンより合成された 3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシニトロベンゼン (1 . 9 g) 及びトリフェニルホスフィン (4 . 4 g) をジクロロメタン (5 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル

(2 . 7 m l) を滴下した後、室温で 1 1 . 5 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製することにより、標記化合物 3 . 1 g (収率 9 1 %) を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.91 (4H, m), 3.59 (4H, m), 4.75 (1H, m), 6.96 (1H, d, J=9.0), 8.19 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.48 (1H, d, J=3.0).

【 0 6 1 1 】 参考例 1 6 6

3 - ブロモ - 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) アニリン

参考例 1 6 5 で得られた 3 - ブロモ - 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) ニトロベンゼン (3 . 1 g) を酢酸 (4 0 m l) に溶解し、亜鉛粉末 (1 0 . 0 g) を 1 0 回に分けて加えた後、室温で 5 時間撹拌した。反応液をろ過し、ろ液を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸カリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1) で精製することにより、標記化合物 2 . 0 g (収率 6 9 %) を茶色無定形固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.70-1.90 (4H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 4.30 (1H, m), 6.57 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.78 (1H, d, J=9.0), 6.91 (1H, d, J=3.0).

【 0 6 1 2 】 参考例 1 6 7 N - [3 - ブロモ - 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 1 6 6 で得られた 3 - ブロモ - 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) アニリン (2 . 0 g) をジクロロメタン (6 0 m l) に溶解し、氷冷下、クロロスルホンil酢酸エチル (0 . 9 m l) 及びピリジン (0 . 9 m l) を滴下した後、室温で 2 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1) で精製することにより、標記化合物 2 . 1 g (収率 7 4 %) を黄色無定形固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.95 (4H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.55 (1H, m), 6.85-6.95 (2H, m), 7.56 (1H, m).

【 0 6 1 3 】 参考例 1 6 8

N - [3 - ブロモ - 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペン - 1 - オール (0 . 7 g) 、参考例 1 6 7 で得られた N - [3 - ブロモ - 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (2 . 1 g) 及びトリフェニルホスフィン (1 . 4 g) をジクロロメタン (3 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0 . 9 m l) を滴下した後、室温で 6 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン / 酢酸エチル = 1 9 / 1) で精製することにより、標記化合物 2 . 2 g (収率 8 2 %) を無色無定形固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.95 (4H, m), 3.45-3.65 (4H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.58 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.90 (1H, m), 7.37 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.45-7.60 (3H, m), 7.71 (1H, m).

【 0 6 1 4 】 参考例 1 6 9

2-イソプロピル-4-ニトロフェノール

2-イソプロピルフェノール (4. 1 ml) を酢酸 (30 ml) に溶解し、氷冷下、69%硝酸 (4 ml) を加えた後、同温で30分間攪拌した。反応液を氷水に注いだ後、t-ブチルメチルエーテルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製することにより、標記化合物 2. 66 g (収率49%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.30 (6H, d, J=7.0), 3.25 (1H, m), 6.82 (1H, d, J=9.0), 8.01 (1H, d, J=9.0, 2.5), 8.13 (1H, d, J=2.5).

【0615】参考例 170

4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-イソプロピルニトロベンゼン

1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (2. 96 g)、参考例 169 で得られた 2-イソプロピル-4-ニトロフェノール (2. 66 g) 及びトリフェニルホスフィン (5. 00 g) をジクロロメタン

(80 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (3. 0 ml) を加えた後、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン) で精製することにより、標記化合物 4. 07 g (収率76%) を茶色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.26 (6H, d, J=7.0), 1.48 (9H, s), 1.80-1.90 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 3.33 (1H, m), 352 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.67 (1H, m), 6.87 (1H, d, J=9.0), 8.08 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.12 (1H, d, J=3.0).

【0616】参考例 171

4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-イソプロピルアニリン

参考例 170 で得られた 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-イソプロピルニトロベンゼン (4. 1 g) をメタノール (70 ml) に溶解し、パラジウム-炭素触媒 (0. 4 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/2) で精製することにより、標記化合物 2. 8 g (収率74%) を赤色油状物質として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.18 (6H, d, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 3.20-3.40 (3H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 4.29 (1H, m), 6.47 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.60 (1H, d, J=3.0), 6.68 (1H, d, J=9.0).

【0617】参考例 172

N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-イソプロピルフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 171 で得られた 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-イソプロピルアニリン (2. 8 g) をジクロロメタン (80 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (1. 5 ml) 及びピリジン (1. 4 ml) を滴下した後、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル=19/1) で精製することにより、標記化合物 3. 3 g (収率80%) を黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.20 (6H, d, J=7.0), 1.37 (3H, t, J=7.0), 1.48 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 3.30 (1H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 3.90 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.50 (1H, m), 6.80 (1H, d, J=9.0), 7.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.17 (1H, d, J=3.0).

【0618】参考例 173

N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-イソプロピルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (0. 5 g)、参考例 172 で得られた N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-イソプロピルフェニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 5 g) 及びトリフェニルホスフィン (1. 1 g) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 7 ml) を滴下した後、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル=19/1) で精製することにより、標記化合物 1. 8 g (収率96%) を黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.18 (6H, d, J=7.0), 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 3.29 (1H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.52 (1H, m), 6.25 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.40 (1H, d, J=16.0), 6.81 (1H, d, J=9.0), 7.22 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.31 (1H, d, J=3.0), 7.40 (1H, m), 7.45-7.60 (3H, m).

【0619】参考例 174

4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-(N-メチルカルバモイル) ニトロベンゼン

参考例 1 1 5 で得られた 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルボキシニトロベンゼン (3 . 3 g) をジクロロメタン (5 0 m l) に溶解し、氷冷下、クロロギ酸インブチル (1 . 4 m l) 及びトリエチルアミン (1 . 4 m l) を加え、同温で 3 0 分間攪拌した後、4 0 % メチルアミン水溶液 (1 . 1 m l) を加え、さらに室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン / メタノール = 1 9 / 1) で精製することにより、標記化合物 3 . 5 g (収率定量的) を黄色無定形固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 3.04 (3H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.79 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=9.0), 8.29 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 9.07 (1H, d, J=3.0).

【 0 6 2 0 】 参考例 1 7 5
4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - (N - メチルカルバモイル) アニリン
参考例 1 7 4 で得られた 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - (N - メチルカルバモイル) ニトロベンゼン (3 . 5 g) をメタノール (5 0 m l) に溶解し、パラジウム - 炭素触媒 (0 . 4 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン / メタノール = 1 9 / 1) で精製することにより、標記化合物 2 . 9 g (収率 9 2 %) を黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.65-1.75 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.99 (3H, m), 3.20 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.40 (1H, m), 6.74 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.81 (1H, d, J=9.0), 7.50 (1H, d, J=3.0).

【 0 6 2 1 】 参考例 1 7 6
N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - (N' - メチルカルバモイル) フェニル] スルファモイル酢酸エチル
参考例 1 7 5 で得られた 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - (N - メチルカルバモイル) アニリン (2 . 9 g) をジクロロメタン (5 0 m l) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (1 . 3 m l) 及びピリジン (0 . 8 m l) を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製することにより、標記化合物 3 . 0 g (収率 7 2 %) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.28 (3H, t, J=7.0), 1.48 (9H, s), 1.70-1.85 (2H, m), 2.00-2.15 (2

H, m), 3.05 (3H, m), 3.29 (2H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 3.95 (2H, s), 4.22 (2H, q, J=7.0), 4.63 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=9.0), 7.61 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.27 (1H, d, J=3.0).

【 0 6 2 2 】 参考例 1 7 7
N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - (N' - メチルカルバモイル) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペン - 1 - オール (0 . 5 g) 、参考例 1 7 6 で得られた N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - (N' - メチルカルバモイル) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (1 . 5 g) 及びトリフェニルホスフィン (1 . 0 g) をジクロロメタン (4 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0 . 6 m l) を滴下した後、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 2) で精製することにより、標記化合物 1 . 5 g (収率 7 7 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.01 (3H, m), 3.30 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.32 (2H, q, J=7.0), 4.53 (2H, d, J=7.0), 4.64 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.98 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.45-7.55 (4H, m), 8.33 (1H, m).

【 0 6 2 3 】 参考例 1 7 8
4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - (N, N - ジメチルカルバモイル) ニトロベンゼン

参考例 1 1 5 で得られた 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルボキシニトロベンゼン (3 . 4 g) をジクロロメタン (6 0 m l) に溶解し、氷冷下、クロロギ酸インブチル (1 . 4 m l) 及びトリエチルアミン (1 . 5 m l) を加えた後、同温で 3 0 分間攪拌した後、5 0 % ジメチルアミン水溶液 (1 . 1 m l) を加え、さらに室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン / メタノール = 1 9 / 1) で精製することにより、標記化合物 3 . 1 g (収率 8 3 %) を淡黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.75-2.10 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.35-3.65 (4H, m), 4.69 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=9.0), 8.20 (1H, d, J=3.0), 8.25 (1H, dd, J=9.0, 3.0).

【 0 6 2 4 】 参考例 1 7 9

10

20

30

40

50

4-（1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ）-3-（N，N-ジメチルカルバモイル）アニリン

参考例 1 7 8 で得られた 4-（1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ）-3-（N，N-ジメチルカルバモイル）ニトロベンゼン（3. 1 g）をメタノール（3 0 m l）に溶解し、パラジウム-炭素触媒（0. 3 g）を加えた後、水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝1 9／1）で精製することにより、標記化合物 2. 8 g（収率 9 9 %）を黄色無定形固体として得た。

¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ ppm：1. 45（9H，s），1. 55-1. 95（4H，m），2. 89（3H，s），3. 09（3H，s），3. 25-3. 4 0（2H，m），3. 50-3. 65（2H，m），4. 20-4. 30（1H，m），6. 61（1H，d，J=3. 0），6. 64（1H，dd，J=9. 0，3. 0），6. 76（1H，d，J=9. 0）。

【0 6 2 5】参考例 1 8 0

N-〔4-（1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ）-3-（N'，N'-ジメチルカルバモイル）フェニル〕スルファモイル酢酸エチル参考例 1 7 9 で得られた 4-（1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ）-3-（N，N-ジメチルカルバモイル）アニリン（2. 8 g）をジクロロメタン（3 0 m l）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（1. 2 m l）及びピリジン（0. 7 m l）を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝1／1）で精製することにより、標記化合物 3. 3 g（収率 7 9 %）を黄色無定形固体として得た。

¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ ppm：1. 32（3H，t，J=7. 0），1. 46（9H，s），1. 70-2. 00（4H，m），2. 87（3H，s），3. 10（3H，s），3. 30-3. 50（2H，m），3. 50-3. 60（2H，m），3. 93（2H，s），4. 28（2H，q，J=7. 0），4. 48（1H，m），6. 91（1H，d，J=9. 0），7. 22（1H，d，J=3. 0），7. 34（1H，dd，J=9. 0，3. 0）。

【0 6 2 6】参考例 1 8 1

N-〔4-（1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ）-3-（N'，N'-ジメチルカルバモイル）フェニル〕-N-〔3-（3-シアノフェニル）-2-（E）-プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-（3-シアノフェニル）-2-（E）-プロペン-1-オール（0. 5 g）、参考例 1 8 0 で得られた N-〔4-（1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ）-3-（N'，N'-ジメチルカルバモイル）フェニル〕スルファモイル酢酸エチル（1. 5 g）及びトリフェニルホスフィン（1. 5 0

0 g）をジクロロメタン（3 0 m l）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（0. 6 m l）を滴下した後、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／2）で精製することにより、標記化合物 1. 7 g（収率 8 8 %）を無色無定形固体として得た。

¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ ppm：1. 34（3H，t，J=7. 0），1. 46（9H，s），1. 75-2. 00（4H，m），2. 83（3H，s），3. 10（3H，s），3. 30-3. 60（4H，m），3. 95-4. 05（2H，m），4. 30（2H，q，J=7. 0），4. 47（2H，d，J=7. 0），4. 52（1H，m），6. 23（1H，dt，J=16. 0，7. 0），6. 42（1H，d，J=16. 0），6. 92（1H，m），7. 35-7. 55（6H，m）。

【0 6 2 7】参考例 1 8 2

5-シアノ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド参考例 1 8 2 で得られた 5-シアノ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド（4. 3 g）及びトリフェニルホスホンニリデンアセトアルデヒド（9. 4 g）をトルエン（1 5 0 m l）に溶解し、7 0 °C で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ジクロロメタン＝1／1 9）で精製することにより、標記化合物 4. 3 g（収率 1 3 %）を無色固体として得た。

¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ ppm：7. 11（1H，d，J=9. 0），7. 78（1H，dd，J=9. 0，2. 0），7. 94（1H，d，J=2. 0），9. 93（1H，s）。

【0 6 2 8】参考例 1 8 3

5-シアノ-2-ヒドロキシ桂皮アルデヒド参考例 1 8 2 で得られた 5-シアノ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド（4. 3 g）及びトリフェニルホスホンニリデンアセトアルデヒド（9. 4 g）をトルエン（1 5 0 m l）に溶解し、7 0 °C で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ジクロロメタン＝1／3）で精製することにより、標記化合物 2. 3 g（収率 4 4 %）を無色固体として得た。

¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ ppm：6. 98（1H，dd，J=16. 0，8. 0），7. 08（1H，d，J=9. 0），7. 73（1H，d，J=9. 0），7. 83（1H，d，J=16. 0），8. 22（1H，s），9. 67（1H，d，J=8. 0）。

【0 6 2 9】参考例 1 8 4

5-シアノ-2-メトキシメトキシ桂皮アルデヒド参考例 1 8 3 で得られた 5-シアノ-2-ヒドロキシ桂皮アルデヒド（2. 3 g）を N，N-ジメチルホルムアミド（2 5 m l）に溶解し、氷冷下、メトキシメトキシクロリド（1. 5 m l）及びトリエチルアミン（2. 8

m l) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 (2 . 8 g) (収率 9 8 %) を無色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 3.52 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.80 (1H, dd, J=16.0, 8.0), 7.30 (1H, d, J=9.0), 7.66 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.75 (1H, d, J=16.0), 7.84 (1H, d, J=2.0), 9.74 (1H, d, J=8.0) .

【 0 6 3 0 】 参考例 1 8 5

3 - (5 - シアノ - 2 - メトキシメトキシフェニル) - 2 - (E) - プロペン - 1 - オール

参考例 1 8 4 で得られた 5 - シアノ - 2 - メトキシメトキシ桂皮アルデヒド (2 . 8 g) をジクロロメタン (2 0 m l) 及びエタノール (4 0 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化セリウム (1 . 7 g) を加え、同温で 0 . 5 時間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム (0 . 9 g) を加え、さらに同温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1) で精製することにより、標記化合物 2 . 6 g (収率 9 3 %) を黄色油状物質として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 3.49 (3H, s), 4.37 (2H, d, J=5.0), 5.27 (2H, s), 6.41 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.90 (1H, d, J=16.0), 7.18 (1H, d, J=9.0), 7.49 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.72 (1H, d, J=2.0) .

【 0 6 3 1 】 参考例 1 8 6

N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] - N - [3 - (5 - シアノ - 2 - メトキシメトキシフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 1 8 5 で得られた 3 - (5 - シアノ - 2 - メトキシメトキシフェニル) - 2 - (E) - プロペン - 1 - オール (0 . 6 g) 、参考例 6 9 で得られた N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル (1 . 3 g) 及びトリフェニルホスフィン (0 . 9 g) をジクロロメタン (4 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0 . 6 m l) を加えた後、室温で 1 . 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン / 酢酸エチル = 9 / 1) で精製することにより、標記化合物 1 . 4 g (収率 7 4 %) を黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.55-3.65

(2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.48 (2H, d, J=7.0), 4.55 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.17 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.70 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.13 (1H, d, J=9.0), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.47 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.55 (1H, d, J=3.0), 7.61 (1H, d, J=2.0) .

【 0 6 3 2 】 参考例 1 8 7

3 - クロロ - 5 - ニトロサリチル酸メチル

3 - クロロサリチル酸 (4 . 5 g) をメタノール (1 0 m l) 及びベンゼン (4 0 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、2 N トリメチルシリルジアゾメタン / ヘキサン溶液 (2 0 m l) を加えた後、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を 6 9 % 硝酸 (1 5 m l) 及び濃硫酸 (1 5 m l) の混合液に加え、室温で 3 0 分間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた黄色固体にヘキサンを加えた後、これをろ取することにより、標記化合物 2 . 4 g (収率 3 9 %) を黄色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 4.07 (3H, s), 8.47 (1H, d, J=3.0), 8.72 (1H, d, J=3.0) .

【 0 6 3 3 】 参考例 1 8 8

4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロ - 5 - メトキシカルボニルニトロベンゼン

1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - ヒドロキシピペリジン (6 . 3 g) 、参考例 1 8 7 で得られた 3 - クロロ - 5 - ニトロサリチル酸メチル (2 . 4 g) 及びトリフェニルホスフィン (1 0 . 8 g) をジクロロメタン (1 0 0 m l) に溶解し、アゾジカルボン酸ジエチル (6 . 6 m l) を加えた後、室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1) で精製することにより、標記化合物 3 . 4 g (収率 7 9 %) を桃色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.85-3.95 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.44 (1H, m), 8.43 (1H, d, J=3.0), 8.56 (1H, d, J=3.0) .

【 0 6 3 4 】 参考例 1 8 9

4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 5 - カルボキシー - 3 - クロロニトロベンゼン

参考例 1 8 8 で得られた 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロ - 5 - メトキシカルボニルニトロベンゼン (3 . 4 g) を濃塩酸 (3 0 m l) に溶解し、7 5 °C で 1 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を水 (1 5 m l) 及びアセトン (1 5 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、ジ

ー t - ブチルジカーボネート (2 . 2 g) 及び炭酸水素ナトリウム (1 . 6 g) を加えた後、4 0 ° C で 1 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を 0 . 5 N 塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた淡黄色固体にヘキサンを加えた後、これをろ取することにより、標記化合物 2 . 6 g (収率 7 9 %) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 3.16 (2H, m), 3.9 0-4.00 (2H, m), 4.54 (1H, m), 8.45 (1H, d, J=3.0), 8.70 (1H, d, J=3.0).

【 0 6 3 5 】 参考例 1 9 0

4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 5 - カルバモイル - 3 - クロロニトロベンゼン

参考例 1 8 9 で得られた 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 5 - カルボキシ - 3 - クロロニトロベンゼン (2 . 6 g) をジクロロメタン (8 0 m l) に溶解し、氷冷下、クロロギ酸イソブチル (1 . 0 m l) 及びトリエチルアミン (1 . 1 m l) を加え、同温で 3 0 分間撹拌した後、2 8 % アンモニア水 (0 . 5 m l) を加え、さらに室温で 1 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン / メタノール = 1 9 / 1) で精製することにより、標記化合物 2 . 2 g (収率 8 4 %) を淡黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.85 (2H, m), 4.0 5-4.15 (2H, m), 4.51 (1H, m), 8.42 (1H, d, J=3.0), 8.79 (1H, d, J=3.0).

【 0 6 3 6 】 参考例 1 9 1

4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 5 - カルバモイル - 3 - クロロアニリン

参考例 1 9 0 で得られた 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 5 - カルバモイル - 3 - クロロニトロベンゼン (2 . 2 g) を酢酸 (1 0 0 m l) に溶解し、室温ですず粉末 (9 . 9 g) を加えた後、同温で 1 1 時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 1 . 7 g (収率 8 3 %) を黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.65-1.75 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.77 (2H, m), 3.7 0-3.80 (2H, m), 4.17 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=3.0), 7.19 (1H, d, J=3.0).

【 0 6 3 7 】 参考例 1 9 2

N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 5 - カルバモイル - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 1 9 1 で得られた 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 5 - カルバモイル - 3 - クロロアニリン (1 . 7 g) をジクロロメタン (3 0 m l) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0 . 7 m l) 及びピリジン (0 . 7 m l) を滴下した後、室温で 1 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン / メタノール = 1 / 1) で精製することにより、標記化合物 1 . 2 g (収率 4 8 %) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.17 (3H, t, J=7.0), 1.40 (9H, s), 1.55-1.65 (2H, m), 1.80-1.90 (2 H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.10 (2H, q, J=7.0), 4.21 (1H, m), 4.27 (2H, s), 7.28 (1H, d, J=3.0), 7.36 (1H, d, J=3.0).

【 0 6 3 8 】 参考例 1 9 3

N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 5 - カルバモイル - 3 - クロロフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペン - 1 - オール (0 . 4 g) 、参考例 1 9 2 で得られた N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 5 - カルバモイル - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル (1 . 2 g) 及びトリフェニルホスフィン (0 . 8 g) をジクロロメタン (5 0 m l) 及びテトラヒドロフラン (2 0 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0 . 5 m l) を加えた後、室温で 1 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン / 酢酸エチル = 3 / 2) で精製することにより、標記化合物 1 . 5 g (収率定量的) を黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.65-1.80 (2H, m), 1.95-2.05 (2 H, m), 2.79 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.00-4.15 (2H, m), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.38 (1H, m), 4.53 (2H, d, J=7.0), 6.21 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.46 (1H, d, J=16.0), 7.23 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 8.03 (1H, m).

【 0 6 3 9 】 参考例 1 9 4

3 - メチル - 5 - ニトロサリチル酸メチル

3 - メチルサリチル酸 (5 . 1 g) をメタノール (1 0 m l) 及びベンゼン (4 0 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、2 N トリメチルシリルジアゾメタン / ヘキサ

ン溶液 (2 5 m l) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を 6 9 % 硝酸 (1 5 m l) 及び濃硫酸 (1 5 m l) の混合液に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製し、得られた黄色固体にヘキサンを加えた後、これをろ取することにより、標記化合物 1 . 8 g (収率 2 5 %) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.35 (3H, s), 4.03 (3H, s), 8.21 (1H, d, J=3.0), 8.66 (1H, d, J=3.0).

【 0 6 4 0 】 参考例 1 9 5

4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - メトキシカルボニル - 5 - メチルニトロベンゼン

1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - ヒドロキシピペリジン (4 . 2 g) 、参考例 1 9 4 で得られた 3 - メチル - 5 - ニトロサリチル酸メチル (1 . 8 g) 及びトリフェニルホスフィン (6 . 8 g) をジクロロメタン (1 0 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル

(4 . 1 m l) を加えた後、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1) で精製することにより、標記化合物 3 . 1 g (収率 9 1 %) を桃色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.65-1.75 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.97 (2H, m), 3.90-4.00 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.16 (1H, m), 8.22 (1H, d, J=3.0), 8.52 (1H, d, J=3.0).

【 0 6 4 1 】 参考例 1 9 6

4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルボキシ - 5 - メチルニトロベンゼン

参考例 1 9 5 で得られた 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - メトキシカルボニル - 5 - メチルニトロベンゼン (4 . 0 g) を濃塩酸 (4 0 m l) に溶解し、7 5 °C で 7 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を水 (2 0 m l) 及びアセトン (2 0 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、ジ - t - ブチルジカーボネート (2 . 7 g) 及び炭酸水素ナトリウム (1 . 9 g) を加えた後、さらに 4 0 °C で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を 0 . 5 N 塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた淡黄色固体にヘキサンを加えた後、これをろ取することにより、標記化合物 3 . 6 g (収率 7 9 %) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.70-

1.85 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.95 (2H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 4.26 (1H, m), 8.26 (1H, d, J=3.0), 8.69 (1H, d, J=3.0).

【 0 6 4 2 】 参考例 1 9 7

4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルバモイル - 5 - メチルニトロベンゼン

参考例 1 9 6 で得られた 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルボキシ - 5 - メチルニトロベンゼン (3 . 6 g) をジクロロメタン (6 0 m l) に溶解し、氷冷下、クロロギ酸インブチル (1 . 4 m l) 及びトリエチルアミン (1 . 6 m l) を加え、同温で 3 0 分間攪拌した後、2 8 % アンモニア水 (0 . 7 m l) を加え、さらに室温で 1 . 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン / メタノール = 1 9 / 1) で精製することにより、標記化合物 3 . 9 g (収率定量的) を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.79 (2H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 4.17 (1H, m), 8.20 (1H, d, J=3.0), 8.66 (1H, d, J=3.0).

【 0 6 4 3 】 参考例 1 9 8

4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルバモイル - 5 - メチルアニリン

参考例 1 9 7 で得られた 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルバモイル - 5 - メチルニトロベンゼン (3 . 9 g) をメタノール (1 0 0 m l) に溶解し、パラジウム - 炭素触媒 (0 . 5 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で 1 . 5 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物 3 . 5 g (収率 9 7 %) を黒緑色無定形固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.60-1.70 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.71 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 6.65 (1H, d, J=3.0), 7.11 (1H, d, J=3.0).

【 0 6 4 4 】 参考例 1 9 9

N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルバモイル - 5 - メチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 1 9 8 で得られた 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルバモイル - 5 - メチルアニリン (3 . 5 g) をジクロロメタン (8 0 m l) に溶解し、氷冷下、クロロスルホンル酢酸エチル (1 . 6 m l) 及びピリジン (1 . 0 m l) を滴下した後、室温で 3 0 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン / メタノール = 1 9 / 1)

10

20

30

40

50

で精製することにより、標記化合物 2. 6 g (収率 5 1 %)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.31 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.65-1.75 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.74 (2H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 3.97 (2H, s), 4.00-4.15 (2H, m), 4.27 (2H, q, J=7.0), 7.44 (1H, d, J=3.0), 7.72 (1H, d, J=3.0).

【0645】参考例 200

N-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイル-5-メチルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (0. 8 g)、参考例 199 で得られた N-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイル-5-メチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル (2. 6 g) 及びトリフェニルホスフィン (1. 7 g) をジクロロメタン (50 ml) 及びテトラヒドロフラン (50 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、アジジカルボン酸ジエチル (1. 0 ml) を加えた後、室温で 1. 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/2) で精製することにより、標記化合物 3. 2 g (収率 9 6 %) を黄色無定形固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.65-1.75 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.73 (2H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.00 (2H, s), 4.05-4.15 (2H, m), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.52 (2H, d, J=7.0), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.44 (1H, d, J=16.0), 7.22 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 7.91 (1H, m).

【0646】参考例 201

2, 6-ジフルオロ-4-ニトロフェノール
2, 6-ジフルオロフェノール (2. 00 g) を酢酸 (20 ml) に溶解し、氷冷下、60%硝酸 (1. 20 ml) を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷水中に注いだ後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/1~2/1) で精製することにより、標記化合物 1. 37 g (収率 5 1 %) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 7.95 (2H, m).

【0647】参考例 202

4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3, 5-ジフルオロニトロベンゼン
1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (1. 73 g)、参考例 201 で得られた 2, 6-ジ

フルオロ-4-ニトロフェノール (1. 37 g) 及びトリフェニルホスフィン (2. 67 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、アジジカルボン酸ジエチル (1. 57 ml) を滴下した後、室温で 9 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=6/1) で精製することにより、標記化合物 2. 13 g (収率 7 6 %) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.77-1.85 (2H, m), 1.89-1.96 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.72 (2H, m), 4.62 (1H, m), 7.87 (2H, m).

【0648】参考例 203

4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3, 5-ジフルオロアニリン

参考例 202 で得られた 4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3, 5-ジフルオロニトロベンゼン (2. 13 g) をエタノール (40 ml) に溶解し、パラジウム-炭素触媒 (0. 20 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製することにより、標記化合物 1. 70 g (収率 8 7 %) を無色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.72-1.78 (2H, m), 1.83-1.89 (2H, m), 3.23 (2H, m), 3.77 (2H, m), 4.11 (1H, m), 6.21 (2H, m).

【0649】参考例 204

N-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 203 で得られた 4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3, 5-ジフルオロアニリン (1. 70 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0. 76 ml) 及びピリジン (0. 84 ml) を滴下した後、室温で 1. 5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムをで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製することにより、標記化合物 2. 48 g (定量的) を黄色油状物質として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.72-1.82 (2H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 3.28 (2H, m), 3.75 (2H, m), 3.95 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.31 (1H, m), 6.95 (2H, m).

【0650】参考例 205

N-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペ

ニル] スルファモイル酢酸エチル
参考例 2 で得られた 3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペン - 1 - オール (0 . 5 2 g) 、参考例 2 0 4 で得られた N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 , 5 - ジフルオロフェニル] スルファモイル酢酸エチル (1 . 5 5 g) 及びトリフェニルホスフィン (1 . 0 2 g) をジクロロメタン (3 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0 . 6 0 m l) を滴下した後、同温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製することにより、標記化合物 1 . 8 2 g (収率 9 1 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.72-1.82 (2H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 3.29 (2H, m), 3.73 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.37 (1H, m), 4.47 (2H, d, J=6.5), 6.20 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.43 (1H, d, J=16.0), 7.12 (2H, m), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.53 (1H, d, J=7.5), 7.54 (1H, d, J=7.5), 7.57 (1H, s).

【 0 6 5 1 】 参考例 2 0 6

4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 , 5 - ジクロロニトロベンゼン 1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - ヒドロキシピペリジン (6 7 7 m g) 、 2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノール (7 0 0 m g) 及びトリフェニルホスフィン (1 1 5 0 m g) をジクロロメタン (4 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0 . 6 7 m l) を滴下した後、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 6 / 1) で精製することにより、標記化合物 9 5 0 m g (収率 7 2 %) を無色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.85-2.00 (4H, m), 3.20 (2H, m), 3.91 (2H, m), 4.59 (1H, m), 8.23 (2H, s).

【 0 6 5 2 】 参考例 2 0 7

4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 , 5 - ジクロロアニリン

参考例 2 0 6 で得られた 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 , 5 - ジクロロニトロベンゼン (1 . 9 5 g) を酢酸 (5 0 m l) に溶解し、室温で亜鉛粉末 (1 1 . 1 0 g) を 5 回に分けて加えた後、5 0 °C で 6 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した後、残渣に酢酸エチル及び水を加えて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1) で精製す

ることにより、標記化合物 1 . 4 0 g (収率 7 8 %) を無色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.80-1.95 (4H, m), 3.09 (2H, m), 3.92 (2H, m), 4.22 (1H, m), 6.61 (2H, s).

【 0 6 5 3 】 参考例 2 0 8

N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 0 7 で得られた 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 , 5 - ジクロロアニリン (1 . 4 0 g) をジクロロメタン (3 0 m l) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0 . 5 7 m l) 及びピリジン (0 . 6 3 m l) を滴下した後、室温で 1 . 5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル及び水を加えて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製することにより、標記化合物 1 . 8 9 g (収率 9 5 %) を淡黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.80-2.00 (4H, m), 3.14 (2H, m), 3.92 (2H, m), 3.96 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.37 (1H, m), 7.33 (2H, s).

【 0 6 5 4 】 参考例 2 0 9

N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペン - 1 - オール (0 . 5 9 g) 、参考例 2 0 8 で得られた N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル (1 . 8 9 g) 及びトリフェニルホスフィン (1 . 1 6 g) をジクロロメタン (3 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0 . 6 8 m l) を滴下した後、同温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1) で精製することにより、標記化合物 2 . 0 6 g (収率 8 6 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.80-2.00 (4H, m), 3.15 (2H, m), 3.90 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 4.47 (2H, d, J=6.5), 6.20 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.44 (1H, d, J=16.0), 7.42 (1H, t, J=8.0), 7.47 (2H, s), 7.53 (2H, m), 7.58 (1H, s).

【 0 6 5 5 】 参考例 2 1 0

40

50

4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) - 3, 5- ジメチルニトロベンゼン
1- t- ブトキシカルボニル- 4- ヒドロキシピペリジン (2. 4 0 g)、2, 6- ジメチル- 4- ニトロフェノール (1. 5 0 g) 及びトリフェニルホスフィン (3. 0 6 g) をジクロロメタン (6 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (1. 8 0 m l) を滴下した後、室温で 1 9 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル= 5/1) で精製することにより、標記化合物 2. 2 5 g (収率 7 1 %) を無色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1. 48 (9H, s), 1. 73 (2H, m), 1. 93 (2H, m), 2. 35 (6H, s), 2. 93 (2H, m), 4. 00-4. 10 (3H, m), 7. 92 (2H, s).

【0 6 5 6】参考例 2 1 1

4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) - 3, 5- ジメチルアニリン

参考例 2 1 0 で得られた 4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) - 3, 5- ジメチルニトロベンゼン (2. 2 4 g) をエタノール (3 0 m l) 及びテトラヒドロフラン (1 0 m l) の混合溶媒に溶解し、パラジウム-炭素触媒 (0. 2 0 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で 1 時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル= 2/1) で精製することにより、標記化合物 1. 9 4 g (収率 9 5 %) を淡桃色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1. 47 (9H, s), 1. 66 (2H, m), 1. 92 (2H, m), 2. 19 (6H, s), 2. 86 (2H, m), 3. 79 (1H, m), 4. 02 (2H, m), 6. 36 (2H, s).

【0 6 5 7】参考例 2 1 2

N- [4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) - 3, 5- ジメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 1 1 で得られた 4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) - 3, 5- ジメチルアニリン (1. 9 4 g) をジクロロメタン (3 0 m l) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0. 9 7 m l) 及びピリジン (0. 9 8 m l) を滴下した後、室温で 1 4 時間撹拌した。反応液に酢酸エチル及び水を加えて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル= 2/1) で精製することにより、標記化合物 2. 0 0 g (収率 7 0 %) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1. 33 (3H, t, J=7. 0), 1. 47 (9H, s), 1. 69 (2H, m), 1. 91 (2H, m), 2. 26 (6H, s), 2. 89 (2H, m), 3. 90 (1H, m), 3. 93 (2H, s),

4. 03 (2H, m), 4. 29 (2H, q, J=7. 0), 6. 98 (2H, s).

【0 6 5 8】参考例 2 1 3

N- [4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) - 3, 5- ジメチルフェニル] -N- [3- (3- シアノフェニル) - 2- (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3- (3- シアノフェニル) - 2- (E) - プロペン- 1- オール (0. 5 5 g)、参考例 2 1 2 で得られた N- [4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) - 3, 5- ジメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 5 0 g) 及びトリフェニルホスフィン (1. 0 8 g) をジクロロメタン (2 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 6 3 m l) を滴下した後、同温で 1. 5 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル= 2/1) で精製することにより、標記化合物 1. 7 5 g (収率 9 0 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1. 36 (3H, t, J=7. 0), 1. 47 (9H, s), 1. 70 (2H, m), 1. 91 (2H, m), 2. 26 (6H, s), 2. 90 (2H, m), 3. 93 (1H, m), 3. 99 (2H, s), 4. 00 (2H, m), 4. 30 (2H, q, J=7. 0), 4. 47 (2H, d, J=6. 5), 6. 23 (1H, dt, J=16. 0, 6. 5), 6. 42 (1H, d, J=16. 0), 7. 11 (2H, s), 7. 40 (1H, t, J=8. 0), 7. 52 (2H, m), 7. 56 (1H, s).

【0 6 5 9】参考例 2 1 4

4- [N- [4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) フェニル] -N- [3- (3- シアノフェニル) - 2- (E) - プロペニル] アミノ] 酪酸エチル

参考例 1 5 1 で得られた 3- [3- [N- [4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) フェニルアミノ] - 1- (E) - プロペニル] ベンズニトリル (2. 0 0 g) を N, N- ジメチルホルムアミド (4 0 m l) に溶解し、室温でブromo酪酸エチル (5. 0 0 m l) 及び炭酸カリウム (6. 5 0 g) を 5 回に分けて加え、1 4 0 °C で 1 6 時間撹拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル= 2/1) で精製することにより、標記化合物 1. 2 0 g (収率 4 8 %) を黄色油状物質として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1. 25 (3H, t, J=7. 0), 1. 46 (9H, s), 1. 65-1. 75 (2H, m), 1. 80-2. 00 (4H, m), 2. 36 (2H, t, J=7. 0), 3. 20-3. 35 (4H, m), 3. 6 5-3. 75 (2H, m), 4. 02 (2H, d, J=5. 0), 4. 13 (2H, q, J=7. 0), 4. 27 (1H, m), 6. 29 (1H, dt, J=16. 0, 5. 0), 6. 47 (1H, d, J=16. 0), 6. 70 (2H, d, J=9. 0), 6. 84 (2

H, d, J=9.0), 7.39 (1H, t, J=8.0), 7.49 (1H, d, J=8.0), 7.54 (1H, d, J=8.0), 7.61 (1H, s).

【0660】参考例215
3- (3-シアノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z) -プロペン-1-オール
ジャーナル・オブ・オーガノメタリック・ケミストリー, 第332巻, 第1頁 (1987) [J. Organomet. Chem., 332, 1 (1987)]に記載の方法に従い合成された2-ジエチルホスホノ-2-フルオロ酢酸 (4.35g) をテトラヒドロフラン (90ml) に溶解し、-78℃で1.6N ブチルリチウムヘキサン溶液 (28ml) を滴下し、同温で1時間攪拌した後、3-シアノベンズアルデヒド (2.66g) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液を10分間かけて滴下し、さらに同温で3時間攪拌した。反応液を0℃に昇温した後、水を加えて水層を分離し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回抽出した。全ての水層を合わせた後、濃塩酸で溶液のpHを4に調整し、t-ブチルメチルエーテルで5回抽出した後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、中間体化合物 (3.47g) を白色固体として得た。次いで、得られた中間体化合物 (1.15g) 及びトリエチルアミン (0.92ml) をジクロロメタン (10ml) に溶解し、氷冷下、クロロ炭酸エチル (0.63ml) を加えた後、室温で15分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に酢酸エチルを加え不溶物をろ去した。ろ液を減圧下濃縮した後、残渣をテトラヒドロフラン (10ml) に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム水溶液 (0.45gを水5mlに溶解) を加えた後、室温で18時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、t-ブチルメチルエーテルで3回抽出し、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/2) で精製することにより、標記化合物0.33g (収率31%) を無色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 4.32 (2H, dd, J=12.5, 5.5), 5.82 (1H, d, J=37.5), 7.45 (1H, t, J=8.0), 7.53 (1H, d, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.81 (1H, s).

【0661】参考例216
N- [4- (1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例215で得られた3- (3-シアノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z) -プロペン-1-オール (0.45g)、参考例107で得られたN- [4- (1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオ

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.46 (1H, m), 4.54 (2H, d, J=15.0), 5.62 (1H, d, J=36.5), 6.92 (2H, d, J=9.5), 7.42 (3H, m), 7.51 (1H, d, J=7.0), 7.63 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, s).

【0662】参考例217
2-ヒドロキシイソフタル酸
2-メトキシイソフタル酸 (1.0g) を55%ヨウ化水素酸 (10ml) に溶解し、80℃で1時間攪拌した。反応液を氷水に加え、析出した沈殿物をろ取することにより、標記化合物0.9g (収率95%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 6.93 (1H, t, J=8.0), 7.96 (2H, d, J=8.0).

【0663】参考例218
2-ヒドロキシイソフタル酸ジメチル
参考例217で得られた2-ヒドロキシイソフタル酸 (1.9g) をメタノール (20ml) に溶解し、氷冷下、塩化チオニル (1.5ml) を加えた後、70℃で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮することにより、標記化合物1.5g (68%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 3.96 (6H, s), 6.94 (1H, t, J=8.0), 8.06 (2H, d, J=8.0).

【0664】参考例219
2-ヒドロキシ-5-ニトロイソフタル酸ジメチル
参考例218で得られた2-ヒドロキシイソフタル酸ジメチル (1.5g) を69%硝酸 (5ml) 及び濃硫酸 (5ml) の混合溶媒に加え、氷冷下、30分間攪拌した。反応液を氷水に注いだ後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた黄色固体をヘキサンを加えた後、これをろ取することにより、標記化合物1.6g (収率89%) を黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 4.03 (6H, s), 8.94 (2H, s).

【0665】参考例220
2- (1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -5-ニトロイソフタル酸ジメチル
1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジ

ン (2 . 6 g) 、参考例 2 1 9 で得られた 2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロイソフタル酸ジメチル (1 . 6 g) 及びトリフェニルホスフィン (4 . 4 g) をジクロロメタン (4 0 m l) 及びテトラヒドロフラン (2 0 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (2 . 6 m l) を加えた後、室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン / 酢酸エチル = 1 9 / 1) で精製し、得られた黄色固体をヘキサン及び酢酸エチル (4 / 1) を加えた後、これをろ取することにより、標記化合物 2 . 2 g (収率 7 8 %) を白色固体として得た。

¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 3.05 (2H, m), 3.80-3.95 (2H, m), 3.97 (6H, s), 4.29 (1H, m), 8.74 (2H, s).

【 0 6 6 6 】 参考例 2 2 1

2 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 5 - ニトロイソフタル酸

参考例 2 2 0 で得られた 2 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 5 - ニトロイソフタル酸ジメチル (1 0 . 7 g) を濃塩酸 (1 0 0 m l) に溶解し、8 0 ° C で 1 0 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にヘキサンを加えた後、白色固体をろ取した。次いで、得られた固体を水 (5 0 m l) 及びアセトン (5 0 m l) の混合溶媒に溶解し、室温でジ - t - ブチルジカーボネート (5 . 9 g) 及び炭酸水素ナトリウム (4 . 6 g) を加えた後、4 0 ° C で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣にヘキサンを加えた後、これをろ取することにより、標記化合物 4 . 1 g (収率 4 0 %) を淡黄色固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 1.40 (9H, s), 1.55-1.65 (2H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 4.40 (1H, m), 8.54 (2H, s).

【 0 6 6 7 】 参考例 2 2 2

4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 , 5 - ジカルバモイルニトロベンゼン

参考例 2 2 1 で得られた 2 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 5 - ニトロイソフタル酸 (4 . 6 g) をジクロロメタン (1 5 0 m l) に溶解し、氷冷下、クロロギ酸イソブチル (4 . 3 m l) 及びトリエチルアミン (4 . 8 m l) を加えた後、同温で 3 0 分間攪拌した後、2 8 % アンモニア水 (1 . 9 m l) を加え、さらに室温で 1 時間攪拌した。析出した沈殿物をろ取することにより、標記化合物 3 . 0 g (収率 6 4 %) を淡黄色固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 1.40 (9H, s), 1.60-1.70 (2H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 3.05-3.15 (2H,

m), 3.55-3.65 (2H, m), 4.48 (1H, m), 8.31 (2H, s).

【 0 6 6 8 】 参考例 2 2 3

4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 , 5 - ジカルバモイルアニリン

参考例 2 2 2 で得られた 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 , 5 - ジカルバモイルニトロベンゼン (3 . 0 g) をメタノール (6 0 m l) に溶解し、パラジウム - 炭素触媒 (0 . 3 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物 2 . 8 g (収率定量的) を黄色固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.45 (9H, s), 1.55-1.70 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.67 (2H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 4.02 (1H, m), 7.34 (2H, s).

【 0 6 6 9 】 参考例 2 2 4

N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 , 5 - ジカルバモイルフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 2 3 で得られた 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 , 5 - ジカルバモイルアニリン (2 . 8 g) をジクロロメタン (8 0 m l) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (2 . 4 m l) 及びピリジン (1 . 4 m l) を滴下した後、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン / メタノール = 4 / 1) で精製することにより、標記化合物 0 . 9 g (収率 2 3 %) を淡黄色固体として得た。

¹ H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 1.18 (3H, t, J=7.0), 1.40 (9H, s), 1.50-1.60 (2H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.30 (2H, s), 3.65-3.75 (2H, m), 4.10 (2H, q, J=7.0), 4.15-4.20 (1H, m), 7.43 (2H, s).

【 0 6 7 0 】 参考例 2 2 5

N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 , 5 - ジカルバモイルフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペン - 1 - オール (0 . 9 g) 、参考例 2 2 4 で得られた N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 , 5 - ジカルバモイルフェニル] スルファモイル酢酸エチル (0 . 9 g) 及びトリフェニルホスフィン (1 . 8 g) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (1 . 1 m l) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン / 酢酸エ

10

20

30

40

50

チル＝1／2）で精製することにより、標記化合物 0.8 g（収率 73％）を黄色無定形固体として得た。

¹H NMR（500 MHz, CDCl₃）δ ppm：1.26（3H, t, J=7.0), 1.45（9H, s), 1.60-1.75（2H, m), 1.85-2.00（2H, m), 2.60-2.75（2H, m), 4.00-4.15（2H, m), 4.03（2H, s), 4.15-4.25（1H, m), 4.31（2H, q, J=7.0), 4.55（2H, d, J=7.0), 6.22（1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.46（1H, d, J=16.0), 7.35-7.45（2H, m), 7.50-7.60（3H, m), 8.16（1H, m).

【0671】参考例 226

4-メチル-5-ニトロサリチル酸メチル
4-メチルサリチル酸（3.5 g）をメタノール（8 ml）及びベンゼン（32 ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、2.0N トリメチルシリルジアゾメタンヘキサン溶液（15 ml）を加えた後、室温で 30 分間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた黄色油状物質を、氷冷下、69％硝酸（20 ml）に加え、同温で 2 時間撹拌した。反応液を氷水に注いだ後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1）で精製することにより、標記化合物 1.3 g（収率 21％）を淡黄色固体として得た。

¹H NMR（500 MHz, CDCl₃）δ ppm：2.66（3H, s), 4.01（3H, s), 6.92（1H, s), 8.66（1H, s).

【0672】参考例 227

4-（1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ）-5-メトキシカルボニル-2-メチルニトロベンゼン

1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン（5.4 g）、参考例 226 で得られた 4-メチル-5-ニトロサリチル酸メチル（2.8 g）及びトリフェニルホスフィン（9.0 g）をジクロロメタン（100 ml）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（5.4 ml）を加えた後、室温で 9 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1）で精製することにより、標記化合物 4.9 g（収率 93％）を黄色油状物質として得た。

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ ppm：1.47（9H, s), 1.85-1.95（4H, m), 2.68（3H, s), 3.50-3.65（4H, m), 3.91（3H, s), 4.78（1H, m), 6.84（1H, s), 8.63（1H, s).

【0673】参考例 228

4-（1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ）-5-カルボキシ-2-メチルニトロベンゼン

参考例 227 で得られた 4-（1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ）-5-メトキシカル

10 ボニル-2-メチルニトロベンゼン（4.9 g）を濃塩酸（100 ml）に溶解し、80℃で 5 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた白色固体を水（30 ml）及びアセトン（30 ml）の混合溶媒に溶解し、室温でジ-tert-ブチルジカーボネート（3.3 g）及び炭酸水素ナトリウム（2.3 g）を加えた後、さらに 40℃で 1 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 4.8 g（収率定量的）を黄色無定形固体として得た。

¹H NMR（500 MHz, CDCl₃）δ ppm：1.48（9H, s), 1.85-1.95（2H, m), 2.05-2.15（2H, m), 2.71（3H, s), 3.35-3.45（2H, m), 3.70-3.80（2H, m), 4.85（1H, m), 6.93（1H, s), 8.84（1H, s).

【0674】参考例 229

4-（1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ）-5-カルバモイル-2-メチルニトロベンゼン

20 参考例 228 で得られた 4-（1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ）-5-カルボキシ-2-メチルニトロベンゼン（4.8 g）をジクロロメタン（100 ml）に溶解し、氷冷下、クロロギ酸イソブチル（1.7 ml）及びトリエチルアミン（1.8 ml）を加え、同温で 1 時間撹拌した後、28％アンモニア水（0.8 ml）を加え、さらに 2 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝19／1）で精製することにより、標記化合物 4.7 g（収率 97％）を白色固体として得た。

¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ ppm：1.41（9H, s), 1.75-1.85（2H, m), 1.90-2.00（2H, m), 2.61（3H, s), 3.20-3.30（2H, m), 3.60-3.70（2H, m), 4.93（1H, m), 7.35（1H, s), 8.42（1H, s).

【0675】参考例 230

4-（1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ）-5-カルバモイル-2-メチルアニリン

40 参考例 229 で得られた 4-（1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ）-5-カルバモイル-2-メチルニトロベンゼン（4.7 g）をメタノール（120 ml）に溶解し、パラジウム-炭素触媒（0.5 g）を加えた後、水素雰囲気下、室温で 2 時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物 4.0 g（収率 93％）を黄色無定形固体として得た。

¹H NMR（500 MHz, CDCl₃）δ ppm：1.47（9H, s), 1.65-1.75（2H, m), 1.95-2.05（2H, m), 2.20（3H, s), 3.18（2H, m), 3.75-3.85（2H, m), 4.45（1H, m), 6.74（1H, s), 7.47（1H, s).

【0676】参考例 231

50

N- [4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) - 5- カルバモイル- 2- メチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 3 0 で得られた 4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) - 5- カルバモイル- 2- メチルアニリン (4. 0 g) をジクロロメタン

(6 0 m l) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (1. 9 m l) 及びピリジン (1. 2 m l) を滴下した後、室温で 3 0 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール= 1 9 / 1) で精製することにより、標記化合物 2. 8 g (収率 4 8 %)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.48 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.49 (3H, s), 3.29 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.06 (2H, s), 4.33 (2H, q, J=7.0), 4.66 (1H, m), 6.90 (1H, s), 8.16 (1H, s).

【0 6 7 7】参考例 2 3 2

N- [4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) - 5- カルバモイル- 2- メチルフェニル] - N- [3- (3- シアノフェニル) - 2- (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3- (3- シアノフェニル) - 2- (E) - プロペン- 1- オール (0. 9 g)、参考例 2 3 1 で得られた N- [4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) - 5- カルバモイル- 2- メチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル (2. 8 g) 及びトリフェニルホスフィン (2. 0 g) をジクロロメタン (1 0 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (1. 2 m l) を加えた後、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル= 1 / 4) で精製することにより、標記化合物 2. 1 g (収率 5 8 %) を黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.37 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.41 (3H, s), 3.25-3.35 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.02 (1H, d, J=14.0), 4.16 (1H, d, J=14.0), 4.20-4.25 (1H, m), 4.30-4.40 (2H, m), 4.65-4.75 (2H, m), 6.20-6.30 (1H, m), 6.35 (1H, d, J=16.0), 6.88 (1H, s), 7.41 (1H, m), 7.50-7.55 (3H, m), 8.30 (1H, s).

【0 6 7 8】参考例 2 3 3

3- (5- シアノ- 2- メチルフェニル) - 2- (E) - プロペン- 1- オール

1- t- ブチルジメチルシロキシ- 2- プロピン (2. 4 5 g) にカテコールボラン (1. 5 m l) を加え、6 0 °C で 4 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、

トルエン (4 0 m l) で希釈し、3- ブロモ- 4- メチルベンズニトリル (2. 0 2 g)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム錯体 (0. 5 8 g) 及びナトリウムエトキシド 2 0 % エタノール溶液 (5. 0 m l) を加えた後、9 0 °C で 4 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル= 8 / 1) で精製することにより、シリルエーテル体 2. 2 3 g を得た。次いで、得られたシリルエーテル体をテトラヒドロフラン (6 0 m l) に溶解し、氷冷下、1 N フッ化テトラブチルアンモニウム/テトラヒドロフラン溶液 (1 2 m l) を加えた後、同温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、t- ブチルメチルエーテルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル= 3 / 2) で精製することにより、標記化合物 0. 6 4 g (収率 2 工程 3 6 %) を無色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.41 (3H, s), 4.39 (2H, bs), 6.30 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.80 (1H, d, J=16.0), 7.25 (1H, d, J=8.0), 7.43 (1H, dd, J=8.0, 2.0), 7.70 (1H, d, J=2.0).

【0 6 7 9】参考例 2 3 4

N- [4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) フェニル] - N- [3- (5- シアノ- 2- メチルフェニル) - 2- (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 3 3 で得られた 3- (5- シアノ- 2- メチルフェニル) - 2- (E) - プロペン- 1- オール (0. 6 4 g)、参考例 1 0 7 で得られた N- [4- (1- t- ブトキシカルボニルピペリジン- 4- イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 6 2 g) 及びトリフェニルホスフィン (1. 1 6 g) をジクロロメタン (3 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 7 0 m l) を滴下した後、同温で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル= 1 2 / 1) で精製することにより、標記化合物 2. 0 3 g (収率 9 2 %) を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75 (2H, m), 1.91 (2H, m), 2.25 (3H, s), 3.43 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (1H, m), 4.49 (2H, d, J=6.5), 6.05 (1H, dt, J=15.5, 6.5), 6.56 (1H, d, J=15.5), 6.92 (2H, d, J=10.0), 7.19 (1H, d, J=7.5),

7.40 (3H, m), 7.55 (1H, s).

【0680】参考例235

3-(5-シアノ-2-フルオロフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール
1-tert-ブチルジメチルシロキシ-2-プロピン (1.70 g) にカテコールボラン (1.07 ml) を加え、60℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、トルエン (20 ml) で希釈し、3-ブロモ-4-フルオロベンズニトリル (1.40 g)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム錯体 (0.41 g) 及びナトリウムエトキシド20%エタノール溶液 (3.4 ml) を加えた後、100℃で6時間攪拌した。反応液に1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、エーテル抽出し、抽出液を1N 水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=10/1) で精製することにより、シリルエーテル体1.29 gを得た。次いで、得られたシリルエーテル体をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、氷冷下、1N フッ化テトラブチルアンモニウム/テトラヒドロフラン溶液 (5.3 ml) を加えた後、同温で1.5時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製することにより、標記化合物0.46 g (収率2工程37%) を無色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 4.40 (2H, m), 6.52 (1H, dt, J=16.5, 5.0), 6.75 (1H, d, J=16.5), 7.16 (1H, dd, J=10.0, 8.5), 7.53 (1H, ddd, J=8.5, 5.0, 2.0), 7.70 (1H, dd, J=7.0, 2.0).

【0681】参考例236

N-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(5-シアノ-2-フルオロフェニル)-2-(E)-プロペニル]エタンスルホンアミド

参考例235で得られた3-(5-シアノ-2-フルオロフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (0.72 g)、参考例128で得られたN-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]エタンスルホンアミド (1.63 g) 及びトリフェニルホスフィン (1.37 g) をジクロロメタン (40 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.83 ml) を滴下した後、室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル=10/1) で精製することにより、標記化合物2.00 g (収率91%) を無色油状物質として得

た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.42 (3H, t, J=7.5), 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.06 (2H, q, J=7.5), 3.33 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.45 (3H, m), 6.34 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.54 (1H, d, J=16.0), 6.90 (2H, d, J=9.0), 7.12 (1H, dd, J=10.5, 9.0), 7.27 (2H, d, J=9.0), 7.51 (1H, ddd, J=9.0, 5.0, 2.0), 7.68 (1H, dd, J=6.5, 2.0).

【0682】参考例237

10 N-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例131で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペン-1-オール (1.50 g)、参考例107で得られたN-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (3.83 g) 及びトリフェニルホスフィン (2.95 g) をジクロロメタン (70 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (1.77 ml) を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル=1/10) で精製することにより、標記化合物4.98 g (収率96%) を黄色無定形固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.37 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.69-1.79 (2H, m), 1.84-1.96 (2H, m), 1.88 (3H, s), 3.34 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.32 (2H, q, J=7.0), 4.40 (2H, s), 4.46 (1H, m), 6.20 (1H, s), 6.91 (2H, d, J=9.0), 7.28-7.34 (5H, m), 7.47 (1H, d, J=7.5).

【0683】参考例238

3-(3-シアノフェニル)-2-エチル-2-(E)-プロペナール

3-シアノベンズアルデヒド (3.71 g) をトルエン (100 ml) に溶解し、2-(トリフェニルホスホラニリデン)ブチルアルデヒド (10.06 g) を加えた後、60℃で7時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=19/1~4/1) で精製することにより、標記化合物1.86 g (収率35%) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.15 (3H, t, J=7.5), 2.53 (2H, q, J=7.5), 7.18 (1H, s), 7.59 (1H, t, J=8.0), 7.66-7.77 (3H, m), 9.59 (1H, s).

【0684】参考例239

3-(3-シアノフェニル)-2-エチル-2-(E)-プロペン-1-オール

50 参考例238で得られた3-(3-シアノフェニル)-

2-エチル-2-(E)-プロペナル(1.86g)をジクロロメタン(17ml)及びエタノール(33ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化セリウム(1.30g)及び水素化ホウ素ナトリウム(0.68g)を加えた後、同温で25分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、水を加えてジクロロメタンで3回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=9/1~3/2)で精製することにより、標記化合物1.75g(収率94%)を無色油状物質として得た。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.11(3H, t, J=7.5), 2.28(2H, q, J=7.5), 4.27(2H, d, J=4.5), 6.50(1H, s), 7.49-7.53(4H, m)。

【0685】参考例240

N-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-エチル-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例239で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-エチル-2-(E)-プロペン-1-オール(0.69g)、参考例107で得られたN-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル(1.63g)及びトリフェニルホスフィン(1.15g)をジクロロメタン(30ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.70ml)を滴下した後、同温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/酢酸エチル=10/0~9/1)で精製することにより、標記化合物2.04g(91%)を無色油状物として得た。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.10(3H, t, J=7.5), 1.38(3H, t, J=7.0), 1.48(9H, s), 1.72-1.81(2H, m), 1.89-1.98(2H, m), 2.22(2H, q, J=7.5), 3.31-3.39(2H, m), 3.67-3.75(2H, m), 3.99(2H, s), 4.24(2H, q, J=7.0), 4.43-4.51(3H, m), 6.18(1H, s), 6.95(2H, d, J=9.0), 7.25-7.31(2H, m), 7.36-7.51(4H, m)。

【0686】参考例241

N-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例215で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペン-1-オール(0.80g)、参考例118で得られたN-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]スルファモイル酢

酸エチル(2.20g)及びトリフェニルホスフィン(1.50g)をジクロロメタン(50ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.86ml)を滴下した後、室温で2.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/4~1/2)で精製することにより、標記化合物3.40g(収量定量的)を淡黄色無定形固体として得た。

¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.36(3H, t, J=7.0), 1.47(9H, s), 1.75-1.84(2H, m), 2.02-2.10(2H, m), 3.23-3.30(2H, m), 3.76-3.84(2H, m), 4.01(2H, s), 4.31(2H, q, J=7.0), 4.57-4.70(3H, m), 5.65(1H, d, J=36.5), 7.03(1H, d, J=9.0), 7.38-7.74(5H, m), 8.35(1H, d, J=3.0)。

【0687】参考例242

N-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例131で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペン-1-オール(0.88g)、参考例118で得られたN-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]スルファモイル酢酸エチル(2.50g)及びトリフェニルホスフィン(1.60g)をジクロロメタン(50ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(1.00ml)を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/酢酸エチル=2/1)で精製することにより、標記化合物4.50g(収量定量的)を黄色無定形固体として得た。

¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.37(3H, t, J=7.0), 1.47(9H, s), 1.75-1.84(2H, m), 1.88(3H, s), 2.03-2.11(2H, m), 3.23-3.31(2H, m), 3.76-3.85(2H, m), 3.99(2H, s), 4.32(2H, q, J=7.0), 4.46(2H, s), 4.68(1H, m), 6.24(1H, s), 7.01(1H, d, J=9.0), 7.32-7.71(5H, m), 8.34(1H, d, J=3.0)。

【0688】参考例243

3-[3-[N-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]アミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンゾニトリル

参考例1で得られた3-シアノ桂皮アルデヒド(0.64g)、参考例117で得られた4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルアニリン(1.36g)及び粉末モレキュラーシーブス5A(5.06g)をトルエン(30ml)に懸濁し、2.5時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、セライトを用いてろ過し、ろ液を減圧下濃縮

することによりイミン体を得た。次いで、得られたイミン体をエタノール（30 ml）に懸濁し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム（0.31 g）及び塩化セリウム（0.32 g）を加え、室温で一晩攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム（0.16 g）を加え、さらに室温で30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、抽出液を水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝7／3～0／10）で精製することにより、標記化合物1.77 g（収率92%）を無色油状物質として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.68-1.79 (2H, m), 1.98-2.17 (2H, m), 3.14-3.22 (2H, m), 3.78-3.88 (2H, m), 3.99 (2H, d, J=5.5), 4.45 (1H, m), 6.38 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.60 (1H, d, J=16.0), 6.75 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.89 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.53 (2H, m), 7.58 (1H, d, J=8.0), 7.63 (1H, s).

【0689】参考例244

N-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]メタンスルホンアミド

参考例243で得られた3-[3-[N-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]アミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンズニトリル（0.85 g）をジクロロメタン（15 ml）に溶解し、氷冷下、メタンスルホンクロリド（0.17 ml）及びピリジン（0.29 ml）を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液にメタノール（3 ml）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝10／0～9／1）で精製することにより、標記化合物1.01 g（収量定量的）を無色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.74-1.85 (2H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.23-3.32 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.68 (1H, m), 6.24 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.48 (1H, d, J=16.0), 7.02 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1

H, t, J=7.5), 7.49-7.57 (4H, m), 8.18 (1H, d, J=3.0).

【0690】参考例245

N-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]エタンスルホンアミド

参考例243で得られた3-[3-[N-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]アミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンズニトリル（0.92 g）をジクロロメタン（15 ml）に溶解し、氷冷下、エタンスルホンクロリド（0.22 ml）及びピリジン（0.31 ml）を滴下した後、室温で一晩攪拌した後、氷冷下、エタンスルホンクロリド（0.04 ml）及びピリジン（0.16 ml）を滴下した後、室温でさらに5時間攪拌した。反応液にメタノール（3 ml）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝10／0～9／1）で精製することにより、標記化合物1.08 g（90%）を黄色油状物質として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.42 (3H, t, J=7.5), 1.47 (9H, s), 1.72-1.82 (2H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 3.08 (2H, q, J=7.5), 3.22-3.31 (2H, m), 3.74-3.83 (2H, m), 4.48 (2H, d, J=6.5), 4.66 (1H, m), 6.24 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.44 (1H, d, J=16.0), 7.00 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, t, J=7.5), 7.48-7.55 (4H, m), 8.16 (1H, d, J=3.0).

【0691】

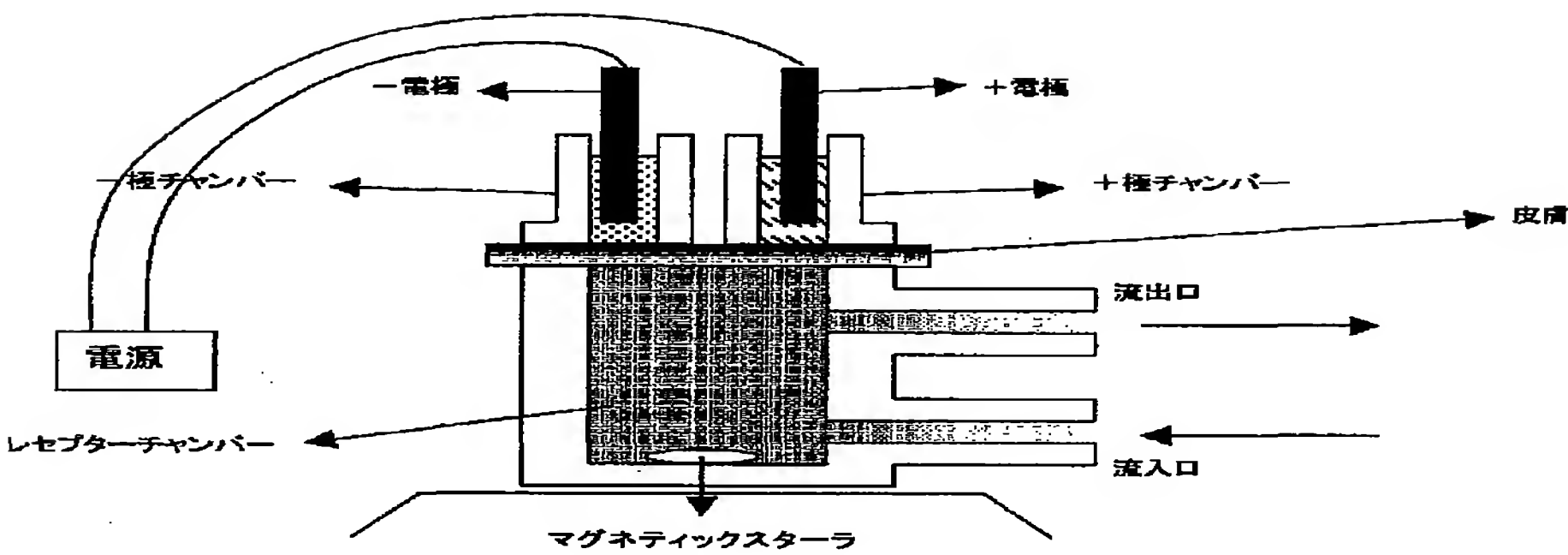
【発明の効果】本発明者のイオントフォレーシス用組成物は、イオントフォレーシス製剤とすることにより、皮膚から効率よく吸収されるので、血栓又は塞栓の治療又は予防剤として有用な血液凝固第Ⅹ因子阻害剤の経皮吸収製剤として有用である。

【図面の簡単な説明】

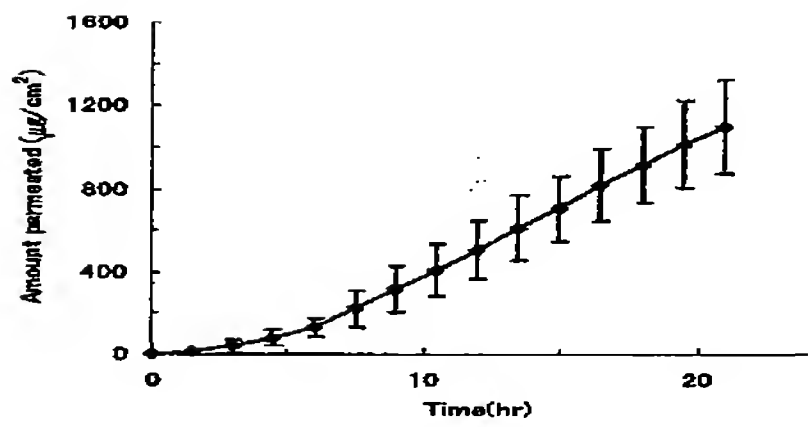
【図1】 経皮投与液剤からのイオントフォレーシス皮膚透過性を評価するための実験装置。

【図2】 製造例98の5 mg/ml液剤からのヘアレスラット皮膚におけるイオントホレシス皮膚透過プロファイル（電流密度 131 μA/cm²）。

【 図 1 】



【 図 2 】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷		識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K	31/454		A 6 1 K 31/454	4 C 0 8 6
	31/4545		31/4545	
	31/506		31/506	
	31/541		31/541	
	31/55		31/55	
A 6 1 P	7/02		A 6 1 P 7/02	
C 0 7 D	207/12		C 0 7 D 207/12	
	211/46		211/46	
	211/72		211/72	
	401/04		401/04	
	401/06		401/06	
	403/04		403/04	
	413/04		413/04	
	417/04		417/04	
	471/04	1 0 4	471/04	1 0 4 A
	471/08		471/08	

// A 6 1 N 1/30
C O 7 M 9:00

A 6 1 N 1/30
C O 7 M 9:00

(72)発明者 藤本 光一
東京都品川区広町 1 丁目 2 番58号 三共株
式会社内
(72)発明者 田中 直樹
東京都品川区広町 1 丁目 2 番58号 三共株
式会社内
(72)発明者 島田 郁子
東京都品川区広町 1 丁目 2 番58号 三共株
式会社内
(72)発明者 浅井 史敏
東京都品川区広町 1 丁目 2 番58号 三共株
式会社内

F ターム(参考) 4C053 HH04
4C054 AA02 CC02 DD01 EE01 FF25
4C063 AA01 BB01 CC12 CC31 CC52
CC62 CC64 DD10 EE01
4C065 AA03 BB04 CC01 DD01 EE02
HH01 JJ03 KK01 LL01 PP03
4C069 AA11 AA23 BC05 BC34
4C086 AA01 AA02 BC21 BC31 BC33
BC42 BC69 BC88 CB05 GA07
GA08 GA09 GA10 MA01 MA04
NA14 ZA54